

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1954-1955

SÉRIE

THÈSES

POUR L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DOCTORAT D'ÉTAT)

PREMIÈRE THÈSE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'INFLUENCE DES MOUILLANTS
SUR L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

DEUXIÈME THÈSE :

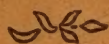
MÉTABOLISME DE L'INTERMÉDIAIRE CHIMIQUE
DU SYSTÈME NERVEUX ADRÉNERGIQUE

présentées et soutenues le -6 MAI 1955

par

ODETTE-MARIE BLANPIN

Chef de Laboratoire de Biochimie des Hôpitaux de Paris



Jury :

MM. G. VALETTE, Président
R. CAVIER, Professeur
A. QUEVAUVILLER, Maître de Conférences

CENTRE DE DOCUMENTATION UNIVERSITAIRE

TOURNIER & CONSTANS

5, Place de la Sorbonne, 5

PARIS-Ve

1955

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. RENÉ FABRE, *Doyen*, C. *, § I.
DELABY, *Assesseur*, O. *, § I.
G. CUVIER, *Secrétaire Général*, § I.
MM.
L. JEANDEL, *Secrétaire*, § I. A. QUILLIOT, *Rédacteur*.
E. BUVAT, *Commis*, § I. M^{lle} M. DENNY, *Rédactrice*.
M^{me} M.-L. ESPINASSE, *Rédactrice*, § A.

PROFESSEURS

MM. FABRE, C. *, § I.	Toxicologie.
DELABY, O. *, § I.	Pharmacie chimique.
FLEURY, *, § I.	Chimie biologique.
PICON, O. *, § I.	Chimie minérale.
MASCRE, O. *, § I.	Botanique.
JANOT, *, § I.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, *, § I.	Chimie organique.
VALETTE, *, § I.	Pharmacodynamie.
BEDEL, *, § I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS, *, § A.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
GUILLLOT, *, § A.	Physique.
GAUTIER, *, § I.	Chimie analytique.
LAMBIN (M ^{lle}), *, § I.	Microbiologie.
RAOUL, § A.	Zoologie appliquée.
DOMANGE, *, § I.	Professeurs à titre personnel.
COURTOIS, *, § A.	
CRÈTE, § A.	
CAVIER, § I.	Professeurs sans chaire.
MORETTE, *, § A.	
TRUHAUT, *, § I.	

Doyen honoraire : M. RADAIS, C. *, § I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DELEPINE, C. *, § I. et LEBEAU, C. *, § I., Membres de l'Institut.
BOUGAULT, C. *, § I., HERISSEY, C. *, § I.
LAUNOY, O. *, § I.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. MOREAU, § A. Sciences physiques et chimiques.
GUY Sciences physiques et chimiques.
GERMAN, § A. Sciences naturelles.
PIETTE, § A. Sciences naturelles.
QUEVAUVILLER, § A. .. Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. CORRIEZ, § I. Physique.
HARISPE, § A. Chimie générale et pharmaceutique.
DEYSSON Botanique.
GIRARD, § A. Chimie biologique.
MANGEOT, § A. T. P. quatrième année.
RENAULT H., § A. Chimie analytique.
DESIGNES Microbiologie.
BORY Sérologie.
N Biologie animale.

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL, § A. Pharmacotechnie galénique.
WAROLIN Pharmacotechnie chimique.
N Pharmacodynamie.

BIBLIOTHÈQUE

Conservateur M. GARNIER, *, § I.
Bibliothécaires M^{lle} LAVAUD, § I.
M^{me} KREHMER.

Université de Paris
FACULTE DE PHARMACIE

Thèses pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Pharmacie

DOCTORAT D'ETAT

1ère Thèse : Contribution à l'étude de l'influence des mouillants
sur l'activité des anesthésiques locaux.

2ème Thèse : Métabolisme de l'intermédiaire chimique du système
nerveux adrénergique.

présentées et soutenues le - 6 MAI 1955

par

ODETTE - MARIE B L A N P I N

Chef de Laboratoire de Biochimie
des Hôpitaux de Paris

-oOo-

JURY :

MM. G. VALETTE, Président

R. CAVIER, Professeur

A. QUEVAUVILLER, Maître de Conférences



A Monsieur le Professeur VALETTE

Professeur à la Faculté de Pharmacie,
Pharmacien des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu accepter la présidence de
cette thèse, en hommage de notre sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur CAVIER

Professeur sans chaire à la Faculté de Pharmacie,
Pharmacien des Hôpitaux psychiâtriques,

en témoignage de notre gratitude.

A Monsieur QUEVAUVILLER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie,

à qui nous devons tant, en hommage de notre
respectueux attachement.

A mes Parents, à mes Soeurs, à tous ceux qui me sont chers,

en gage de ma profonde affection.

Au cours de ce travail, il sera fait usage de certaines abréviations que le lecteur voudra bien interpréter comme suit :

Lr.S. : Lauryl-sulfate de sodium.

B.D.A. : Bromure de dodécyl-diméthyl-carbéthoxyméthyl-ammonium.

N.T.C.9 : Bromure de N-cétyl-diméthyl-1-cyclo-hexanol-2-ammonium.

C.T.A.B.: Bromure de cétyl-triméthyl-ammonium.

R.O.P. : Réflexe oculo-palpébral.

mg : milligramme.

ml : millilitre.

\$: Renvoi à la page 108.

I N T R O D U C T I O N

Comme le témoignent les nombreux accidents constatés en clinique, l'emploi des anesthésiques locaux n'est pas sans danger (P. KLOTZ) (119), (M. BOGETTI) (20). C'est pourquoi on a toujours cherché à renforcer l'activité de ces médicaments sans accroître pour autant leur toxicité.

Les modificateurs de l'anesthésie locale auxquels on a recours dans ce but sont multiples et leurs modalités d'action très diverses : ils peuvent en effet exercer leur influence favorable sur l'intensité de l'anesthésie ou sur sa durée, prolongeant son effet ou diminuant le temps de latence nécessaire à son induction. Quant au mode d'action il est lui aussi très variable, le modificateur pouvant agir sur le tissu ou sur la drogue, selon un processus non élucidé dans certains cas.

Les modificateurs qui agissent sur le tissu se classent eux-mêmes en plusieurs catégories selon qu'ils facilitent l'absorption de l'anesthésique, retardent sa diffusion ou réalisent une potentialisation à l'étage tissulaire.

L'addition d'hyaluronidase aux anesthésiques facilite leur absorption par diminution de la viscosité de la substance interstitielle des tissus conjonctifs, ceux-ci se laissent plus facilement traverser par l'agent médicamenteux; il en résulte une diminution du temps de latence (W. ATKINSON) (8), (L. VENCO) (217), (J. et S. KEY) (118), (G. ANASTASI) (5).

Comme l'ont montré G. BAZZOCHI et G. BOCHETTI (11), la thiamine augmente l'activité anesthésique de conduction de la procaine. Ces résultats retrouvés chez l'homme par R. de NUNIVO (150) et en anesthésie rachidienne (7) par L. LEGER et M. LANDE (130) ont été étendus à l'anesthésie de surface par A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (161) qui tentèrent de préciser le mode d'action de la thiamine. Il ne s'agirait pas d'une potentialisation mais d'une exaltation d'action par une substance inactive par elle-même. Les auteurs pensent, en accord avec G. BAZZOCHI (11), que la thiamine agirait sur la perméabilité cellulaire.

Par le même processus, semble-t-il, la pyridoxine exerce son action renforçatrice de l'anesthésie locale et spinale comme R. de NUNIVO (150) l'a montré en expérimentant sur le lapin.

L'essence de niaouli purifiée est à rattacher aux substances précédentes; elle exalte l'anesthésie locale de surface de la cocaïne sur la cornée du lapin, action rapportée par A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (162) à une augmentation de la perméabilité cellulaire.

Tous les corps sus-mentionnés diminuent le temps de latence de l'anesthésie. Parfois même s'y ajoute un prolongement de sa durée, de telle sorte que l'emploi concomitant de ces substances (pyridoxine, thiamine) permet de réduire la dose d'anesthésique au tiers ou au quart de la valeur requise normalement pour l'effet escompté.

Moins complexe est l'action des vasoconstricteurs comme l'adrénaline, l'éphédrine (A. CHISTONI) (43), ou certaines amines (M. TAINTER) (200) qui empêchent la diffusion rapide de la drogue au pourtour du lieu à anesthésier et permettent ainsi une anesthésie de plus longue durée. La substitution à l'adrénaline de la nor-adrénaline a permis à E. DOBBS (56), KAETHER et WIGGER (115) et H. HARNISCH (95) de réaliser une anesthésie tout aussi satisfaisante dépourvue des accidents secondaires provoqués par l'association "adrénaline-procaïne".

La potentialisation de l'anesthésie par diverses substances douées par elles-mêmes d'activité anesthésique locale plus ou moins intense a été mise à profit dans l'établissement de nombreuses formules (P. ROMAIN et J. MARZAT) (185). A l'anesthésique local peuvent se trouver associés :

- des cations mono ou bivalents tels que le potassium, le baryum, le strontium, le calcium, le magnésium. (Voir dans A. HEFFTER (98) l'historique des travaux parus sur cette question).
- des glucosides, des narcotiques : véronal, luminal, uréthane (O. STENDER) (196).
- des analgésiques antipyrétiques (O. STENDER) (197).
- le bleu de méthylène dont l'action favorable décrite par W. LIPSCHITZ (131) a été retrouvée plus récemment par G. DASTUGUE (50).
- la chlorpromazine (S. COURVOISIER) (46).
- des curares (S. BRENA) (25).

Citons encore l'injection préalable de bromhydrate de scopolamine associé à des analgésiques centraux, l'absorption de bromo-diéthyl-acétylurée avant l'injection de tutocaïne.

Toutes ces associations donnent des résultats excellents mais sont difficilement interprétables.

L'explication n'est pas plus aisée lorsque l'anesthésique local lui-même subit des modifications d'ordre physico-chimique ou chimique qui exaltent son activité.

Nombreux sont les facteurs physico-chimiques susceptibles de modifier l'activité des anesthésiques locaux. Parmi eux, citons la température (P. PULEWKA) (157), la pression osmotique des solutions (A. SALIS) (187), leur viscosité, leur tension superficielle (p. 99), leur pH (J. REGNIER) (168)... L'augmentation de la viscosité des solutions anesthésiques par le blanc d'oeuf (O. STENDER) (198), la pectine, la polyvidone, contribue à ralentir leur diffusion, donc à prolonger leur action.

La modification de l'anesthésie locale a été recherchée dans une autre direction par le choix de l'acide associé à la base. O. GROS (87), vers 1910, constatant que l'alcalinisation des sels alcaloïdiques augmentait leur valeur anesthésique, avait préconisé l'emploi de sels d'acides faibles, pensant que seule agit la base alcaloïdique libérée par hydrolyse, ce qui s'accordait ainsi avec la théorie de MEYER et OVERTON. Les travaux de J. GARDNER

et coll. (74) et ceux de K. MEYER et H. HEMMI (138) confirmèrent ces conceptions mais l'application pratique n'en fut pas réalisable en raison du pH trop élevé des solutions, défavorable à leur stérilisation et à leur conservation (L. FOURAULT) (69).

A l'opposé des travaux de O. GROS (87), ceux de J. REGNIER, R. DELANGE et R. DAVID (171) ont mis en évidence l'influence de la nature de l'anion sur l'activité anesthésique des sels de procaine. Selon ces auteurs, l'acide salifiant la base alcaloïdique influence la perméation à travers la couche limitante cellulaire; inactif par lui-même, il intervient largement dans l'activité du sel alcaloïdique.

Cherchant à expliquer le mécanisme des faits observés expérimentalement dans le domaine pharmacodynamique, J. REGNIER et ses collaborateurs ont étudié les variations des propriétés physico-chimiques des sels de bases anesthésiques locales suivant l'acide qui les salifie. Ils remarquèrent que l'activité anesthésique de ces sels se rangeait dans un ordre identique à celui obtenu par F. HOFMEISTER (104) avec les sels alcalins des mêmes acides sur le gonflement de la gélatine et dans un ordre inverse de celui obtenu pour la floculation des albumines.

Avec S. BAZIN et J. PELLETIER, J. REGNIER (169) mit en évidence l'influence de l'anion sur la floculation de suspensions colloïdales positives et négatives : la sensibilité de la floculation aux divers sels d'une même base était inverse de leur activité anesthésique. Pour connaître la part de la lyophilie dans ce phénomène Melle S. LAMBIN (126) a repris le problème en étudiant l'action floculante sur les globulines et l'oléate de sodium et a constaté que le pouvoir floculant des sels de procaine se manifeste dans un ordre inverse de l'activité anesthésique, ce qui semblerait indiquer, conclut l'auteur, que la lyophilie de l'anion intervient pour retenir le cation anesthésique dans la phase aqueuse du milieu et diminuer son pouvoir de fixation sur le substrat sensible.

La lyophilie de l'anion étant une entrave à la pénétration cellulaire de l'anesthésique il était logique de se pencher sur la deuxième face du problème, c'est-à-dire essayer de forcer la barrière cellulaire en lui faisant subir une transformation telle qu'elle devienne hydrophile et se laisse pénétrer par les solutions aqueuses d'anesthésique.

L'emploi des Mouillants, dont nous décrirons les propriétés essentielles dans un chapitre ultérieur, nous semblait devoir être intéressant à ce point de vue. Ces corps sont en effet constitués d'une partie hydrophile et d'une partie hydrocarbonée lipophile, ce qui leur permet, à la faveur de leur adsorption, d'assurer par leur double affinité la transition entre l'eau et les surfaces lipidiques. Ils sont en outre doués de la propriété de favoriser l'entrée en contact spontanée de l'eau avec différents objets à mouiller. Enfin la plupart abaissent la tension superficielle. Il semblait donc permis d'en attendre une action favorisante sur la perméation des drogues, donc sur leur activité.

Les mouillants ont déjà été employés en association avec les substances médicamenteuses les plus diverses : cardiotoniques, antibiotiques,

antiseptiques, anthelminthiques... (voir lère partie); malheureusement les résultats apparaissent très variables, se traduisant par une synergie ou un antagonisme, suivant la nature du mouillant, l'agent médicamenteux et le réactif animal lui-même.

L'influence exercée par les mouillants sur la pénétration intracellulaire des drogues est rattachée selon les auteurs à leurs propriétés tensio-actives, à leur structure "amphiphatique" (D. DERVICHIAN) (53) ou à leur pouvoir irritant. J. LOPEZ-LOMBA (133) immergeant des épinoches et des vairons dans des solutions toxiques (cocaïne, strychnine, digitaline, atropine) dont la tension superficielle avait été abaissée par l'addition de sels biliaires, constatait l'accélération de la pénétration des toxiques. Ces expériences illustreraient le rôle des mouillants considérés comme agents tensio-actifs si en 1941-43 G. VALETTE (212), reprenant ces expériences, n'avait montré que les variations de toxicité constatées ne peuvent être expliquées par l'intervention de la seule tensio-activité. Il a insisté par contre sur la propriété du cholate de sodium de rendre hydrosolubles les constituants cellulaires lipidiques comme la lécithine et le cholestérol. Plus récemment G. DASTUGUE et M. BOULONNAIS (47) (48), effectuant sur les larves de batraciens des essais de toxicité de la dexamphétamine, du chloral, de la xylocaïne, du chlorhydrate de cocaïne... en présence de différents agents mouillants, concluent, eux aussi, au non parallélisme de l'abaissement de la tension superficielle et de l'augmentation de la toxicité; ils soulignent toutefois qu'à un pouvoir tensio-actif presque nul, mesuré à la séparation solution-air, pourrait peut-être correspondre un abaissement de tension interfaciale très appréciable au contact solution-barrière cellulaire ou solution-cellules sensibles.

De cet ensemble de données contradictoires il résulte une grande confusion. Il n'y a là en fait rien d'étonnant si l'on tient compte de la complexité de la nature même de la membrane cellulaire d'une part, de la non moins grande complexité des phénomènes survenant lors de l'addition de mouillants à des substances médicamenteuses d'autre part; cette complexité est encore accrue par la grande diversité de constitution chimique des mouillants.

Lorsqu'un principe actif et un agent mouillant arrivent simultanément au contact de la membrane cellulaire, on peut se demander lequel pénétrera le premier et si leur entrée en compétition modifiera les propriétés respectives des deux substances placées séparément en présence de la même cellule.

Dans certains cas on note une synergie, dans d'autres cas un antagonisme. Aussi, dans le domaine des applications pharmaceutiques, ne doit-on rien laisser au hasard quant au choix du mouillant à incorporer à un médicament.

Par quel processus l'adjonction d'un agent mouillant exerce-t-elle une influence sur l'absorption d'un médicament au niveau de son point d'application ? Récemment A. NASEEM et coll. (147) ont repris la question sur la base de données physico-chimiques précises et leur travail permet de comprendre la diversité des résultats obtenus jusqu'alors.

En solution aqueuse, l'efficacité d'un médicament dépend de son activité propre en rapport avec son activité thermodynamique définie par J. FERGUSON (66) et de sa concentration, c'est-à-dire de sa solubilité à la saturation et du pourcentage de saturation de la solution. Ce dernier point a été particulièrement illustré par les données de H. ALEXANDER et A. TRIM (4).

L'addition d'un mouillant a pour effet de porter la solubilité apparente au-dessus de la solubilité dans l'eau et ce, en incorporant le médicament en micelles, processus connu sous le nom de solvatation. Ces micelles sont des agrégats moléculaires apparaissant au sein de la solution. Malgré un faible diamètre (50 à 150 angströms), ils possèdent quelques propriétés d'une phase séparée, dispersée en particules sub-microscopiques, douée d'une haute affinité pour les solutés lipophiles.

Le taux du médicament solubilisé et dispersé de cette façon dépend d'un certain nombre de facteurs : nature du mouillant, nature du médicament, concentration ionique du milieu, température, présence de non-électrolytes, concentration du mouillant.

A première vue, il devrait résulter de l'augmentation de solubilité apparente une augmentation d'activité. C'est en effet ce que constatent F. TILLEY et J. SCHAEFFER (202) étudiant l'action antibactérienne d'une solution de crésol additionnée d'oléate de sodium.

Au contraire B. HAMPIL (93) conclut de ses expériences que les phénols sont inactivés par les savons.

La connaissance du mode de solubilisation du médicament par les mouillants permet d'interpréter ces divergences. L'addition du mouillant est suivie d'une diminution du pourcentage de saturation du médicament de la phase aqueuse; en effet, la drogue appelée à se distribuer entre les micelles et l'eau environnante, disparaît d'autant de la phase aqueuse. Or, grâce à la nature de la solubilisation, l'activité thermodynamique du médicament est liée au pourcentage de saturation de l'eau plutôt qu'à celui de la solution totale : ainsi s'explique la diminution d'activité malgré une augmentation de la quantité du médicament dans la totalité du système. On pourrait faire appel au coefficient de partage en tant qu'indice d'efficacité. Malheureusement, les solutions contenant des quantités variables de mouillants se comportent comme autant de solvants différents. D'autre part, dans un tel système, le coefficient de partage dépend de la concentration du médicament. Dès lors, pour comparer utilement l'influence des mouillants sur la pénétration des drogues, il convient de toujours maintenir constant le rapport moléculaire entre le médicament et le mouillant.

D'expériences faites dans ce sens avec le benzylchlorophénol et le laurate de potassium, il résulte que l'activité antibactérienne passe par trois phases selon la concentration en benzylchlorophénol.

Pour des concentrations très faibles, normalement presque inactives, on constate une activité très accrue sous l'influence du mouillant.

Les concentrations élevées correspondant à l'apparition des mi-

celles révèlent au contraire une perte très nette d'activité.

Puis, au-dessus d'une certaine concentration, l'activité devient très forte, sans doute par adsorption massive des micelles sur la cellule bactérienne.

L'exaltation de l'activité médicamenteuse pour les faibles concentrations a été observée avec des mouillants variés : C.T.A.B. et résorcinol (H. ALEXANDER et A. TRIM) (4), antarox et iode (F. BRINK et J. POSTERNACK) (26), phénol et aérosol M.A. En ce qui concerne le mécanisme d'action, on a invoqué pour l'expliquer l'action détergente de l'agent mouillant sur la cellule bactérienne, la réduction de la tension interfaciale conduisant à une plus grande vitesse d'absorption ou la formation d'un complexe entre l'agent mouillant et certains constituants du pourtour bactérien favorisant l'absorption médicamenteuse (D. HUGUES) (108).

Par contre, certains médicaments solubilisés par des mouillants peuvent perdre leur activité au contact des systèmes biologiques. Ces changements d'activité sont provoqués par les protéines et les autres constituants avec lesquels les médicaments peuvent venir en contact. Les anioniques et les cationiques possédant des charges qui leur permettent d'entrer en réaction avec les protéines, ce phénomène bouleversera sans doute l'équilibre micellaire du système et provoquera un changement dans la solubilité ou l'efficacité du médicament en question ainsi que dans sa pénétration (M. MACHEBOEUF) (135).

Quant à certains agents du type Tween ou Span, on pourrait peut-être expliquer leur action inhibitrice par la formation d'un composé dont les propriétés physico-chimiques empêchent la pénétration du médicament dans la cellule, celle-ci jouant un rôle prépondérant dans le phénomène de l'antagonisme (A. BOLLE et A. MIRIMANOFF) (22, 23). L'acide oléique libre toujours contenu dans ces produits jouerait peut-être un rôle primordial à l'instar des acides gras à longue chaîne (M. POLLOCK) (156) qui se combineraient avec la surface externe de la cellule, impliquant la formation d'un obstacle qui empêche la pénétration du médicament.

De tout ceci il résulte que du point de vue des applications pharmaceutiques, il faudra faire un choix judicieux des corps à associer aux médicaments et des rapports quantitatifs entre les uns et les autres pour obtenir les associations les plus souhaitables. Les solutions d'agents mouillants présentent l'avantage, du fait de la présence des micelles, de constituer une réserve de substances libérables dans la phase aqueuse active; mais le mouillant devra se trouver à une concentration telle que le médicament ne soit ni trop soluble, ce qui élèverait le taux requis pour la saturation, ni trop insoluble, ce qui aurait pour conséquence une diminution considérable du titre de la solution, diminution consécutive à son utilisation et au manque de réserve. C'est pourquoi, dans chaque cas particulier, il existe un rapport optimum pour lequel l'effet thérapeutique est maximum.

Nous avons repris le problème du point de vue de l'anesthésie locale à la suite des constatations expérimentales de A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (162) qui ont vu, contrairement à ce qu'ils attendaient, que l'addition de Tween 20 à une solution de chlorhydrate de cocaïne avait pour

effet de diminuer le pouvoir du sel alcaloïdique. Les auteurs ont pensé que cette action pouvait être due soit à la viscosité de la solution, soit à son hydrophilie susceptible de s'opposer au passage de l'anesthésique dans les lipides cellulaires.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier l'influence exercée par différents mouillants sur les divers types d'anesthésie locale.

Ce travail était terminé lorsque R. CHARONNAT et P. LECHAT (41), essayant d'accroître la pénétration cornéenne du procaïnamide en ajoutant à sa solution différents mouillants, constatèrent ce qui suit :

- Le Tween 80 est inactif et diminue même l'action du chlorhydrate de procaïne "vraisemblablement par sa copule glucidique".
- Le chlorure de benzalkonium, lui-même anesthésique, et quatre autres mouillants cationiques (céthexonium, cétavlon, désogène, bradosol), inactifs par eux-mêmes sur la cornée du lapin, rendent le procaïnamide anesthésique.

Les auteurs concluent en insistant sur la complexité de l'action des mouillants puisque le chlorhydrate de procaïne à 2 p.100 verrait son activité diminuer par l'addition de céthexonium.

NOTRE TRAVAIL SE DIVISE COMME SUIT :

Dans un premier chapitre nous rappellerons ce que l'on désigne sous le terme de MOUILLANTS, leurs propriétés essentielles seront décrites, puis, dressant un tableau des principaux d'entre eux, nous présenterons ceux qui nous ont servi dans notre étude et qui ont été choisis comme représentants caractéristiques des principaux groupes.

Dans la 2ème partie, nous étudierons en trois chapitres l'influence des Mouillants sur :

- L'anesthésie locale de surface.
- L'anesthésie locale d'infiltration.
- Les modifications de l'excitabilité des troncs nerveux isolés, sous l'influence des anesthésiques locaux.

Nous nous sommes adressée pour effectuer nos essais d'anesthésie en présence de mouillants, aux terminaisons sensibles de la cornée du Lapin, de la peau du dos du Cobaye et aux fibres motrices du nerf sciatique isolé de Grenouille.

Dans la 3ème partie, nous étudierons les propriétés physico-chimiques capables d'intervenir dans le pouvoir de pénétration intra-cellulaire des systèmes "MOUILLANT-ANESTHESIQUE" et susceptibles de faire comprendre les phénomènes physiologiques observés précédemment.

Nous envisagerons successivement : le pH, la vitesse de dialyse dans l'eau distillée au travers d'un septum de cellophane, le gonflement de la gélatine en présence des solutions et la tension superficielle de celles-ci

Dans la conclusion, nous confronterons les résultats expérimentaux obtenus dans les domaines de la Pharmacodynamie et de la Physico-Chimie.

Avant de passer à l'exposé de nos recherches bibliographiques et expérimentales, nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur G. Valette, pharmacien des hôpitaux, notre respectueuse gratitude. Après nous avoir inscrite dans son laboratoire, il a bien voulu nous faire profiter de sa grande expérience en ce qui concerne les problèmes de la perméabilité cellulaire et présider notre Jury. Nous lui renouvelons ici tous nos remerciements.

Monsieur le Professeur Cavier nous a toujours accueillie avec sympathie et a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury. Nous l'en remercions sincèrement.

Que Monsieur Quevauviller, maître de conférences, qui nous a indiqué le sujet de ce travail et accepté de nous guider avec tant de sollicitude et de bienveillance, trouve ici le modeste témoignage de notre gratitude et de notre affectueuse reconnaissance.

Nous n'aurions garde d'oublier ceux qui ont été ou sont encore nos maîtres dans les hôpitaux : Monsieur H. Renault, chef de travaux pratiques à la Faculté, pharmacien des hôpitaux, notre "patron" de cinq années d'internat qu'il sut rendre si profitables par son savoir et agréables par son amitié et auquel nous devons une reconnaissance toute particulière; Monsieur Piette, maître de conférences, pharmacien des hôpitaux, dont les encouragements et les conseils éclairés qu'il ne cesse de nous prodiguer furent si utiles aux moments difficiles. Nous leur adressons nos très sincères remerciements.

Enfin nous remercions nos amis du laboratoire de Pharmacodynamie, notamment Mademoiselle H. Morin, chef des travaux pratiques, de leur amicale sollicitude.

P R E M I E R E P A R T I E

L E S M O U I L L A N T S

I - D E F I N I T I O N .

Il existe une série de substances chimiques présentant dans leur molécule des pôles antagonistes, l'un hydrophobe, l'autre hydrophile. Dans un système huile-eau le pôle hydrophobe a tendance à entraîner la molécule dans la phase huileuse et le pôle hydrophile, dans la phase aqueuse. De tels corps mis en solution dans l'eau se disposent à la surface de telle sorte que le groupe hydrophile plonge dans l'eau et que le groupe hydrophobe s'oriente vers la phase gazeuse. La surface est ainsi revêtue d'une pellicule de tension superficielle plus basse et de propriétés lipophiles.

Cette propriété a d'importantes conséquences : ces corps vont permettre d'augmenter la dispersion d'un liquide sur une surface déterminée, d'accroître la finesse d'une émulsion, d'obtenir des suspensions très ténues de particules solides, de faciliter la pénétration de liquides en émulsion ou de particules en suspension au travers des membranes vivantes. C'est dire qu'ils sont dotés selon les cas, du pouvoir "mouillant", "émulsionnant", "moussant" ou "détergent".

On désigne plus spécialement sous le terme d'agents mouillants les "substances qui favorisent l'entrée en contact spontanée avec différents objets à mouiller". (D. DERVICHIAN) (53). En plus de la structure sus-mentionnée qui est nécessaire mais ne leur est pas particulière, ces corps doivent répondre à certaines conditions structurales entraînant leur caractère spécifique.

Néanmoins, on rencontre assez fréquemment dans des textes scientifiques le terme de mouillant utilisé indifféremment pour désigner aussi bien des agents émulsionnants ou des détersifs que des agents mouillants proprement dits. Certes, les substances qui sont plus particulièrement émulsionnantes ou moussantes accroissent, en s'adsorbant à la surface des objets, l'affinité pour l'eau et facilitent le mouillage. Mais il est préférable de réserver la dénomination de mouillants aux agents dont la présence entraîne l'immersion spontanée et rapide.

C'est pourquoi nous donnons une classification de toutes ces substances à structure amphiphatique et, après une esquisse de leurs propriétés générales nous insistons plus particulièrement sur les caractères propres des mouillants puisqu'ils font l'objet de notre étude.

D I F F E R E N T S M O U I L L A N T S .

Leur molécule présente une grande diversité de constitution chimique : les hydrocarbures saturés ou non, aliphatiques ou aromatiques sont les substances mères. La possibilité de substituer aux hydrogènes de ces molécules des radicaux monovalents divers rend compte du nombre illimité des mouillants susceptibles d'être obtenus par voie de synthèse.

La classification de ces substances repose sur la dissociation électrolytique et dépend de l'ionisation de l'agent considéré. Aussi classe-t-on les mouillants en :

Produits à anion actif $RX^- Y^+$

Produits à cation actif $RX^+ Y^-$

Produits non ioniques à poids moléculaires élevés, solubilisés à une extrémité par des groupes non ionisables, hydroxylés par exemple (Voir le livre de la Société de Techniques Pharmaceutiques (191)).

C L A S S I F I C A T I O N

A - PRODUITS A ANIONS ACTIFS (H. SPEEL) (195)

1° - Huiles sulfonées (F. MEYER) (137)

Huile rouge turque découverte par RUNGE en 1834

Produits de sulfonation rapide, ordinaire, ou à basse température de différentes huiles (huiles de foie de poisson, de graines de coton et ricin (°), d'olive.

2° - Dérivés des alcools gras.

Sulfates d'alcool gras

Alcool laurique (Lauryl-sulfate de sodium
) Sipons L.VL.LK.L 230
(Starvons
) Gardinol

Alcool cétylique : Texapon - Lissapol

Alcools secondaires : Tergitol (3.9 tridécanol -
sulfate de sodium

Sulfonates d'alcools gras.

Glucosides d'alcools gras.

Esters phosphoriques d'alcools gras : Homogénit W (sel de sodium
d'un ester phosphorique de
l'alcool laurique).

°) Cette huile de ricin sulfonée est inscrite au Brit. Pharm. Codex.

Esters pyro-phosphoriques d'alcools gras : homogénit B (sel de sodium d'un ester pyro-phosphorique de l'alcool laurique).

Borates d'alcools gras.

Persulfates d'alcools gras.

3° - Dérivés des acides gras.

Produits obtenus par sulfonation d'esters d'acides gras :

Avirol AH	Dérivés de l'acide ricinoléique
Tibalène	ou des acides gras hydroxylés
Artic	Monoglycéride sulfoné d'huile de coco
Synthex M	Sel de sodium d'un mono ou diglycéride d'oléo-margarine
Emcol	sulfo acétylée.

Dérivés sulfonés d'esters d'acides gras à bas poids moléculaire :

Aérosol AY	: sel de sodium de l'ester diamyl-succinique
Aérosol IB	: sel de sodium de l'ester dibutyl-succinique
Aérosol MA	: sel de sodium de l'ester dihexyl-succinique
Aérosol OT	: sel de sodium de l'ester dioctyl-succinique

Amides substitués d'acides gras : Humectol.

Savons avec reste d'acides gras combinés : Médialan

Produits obtenus par condensation de chlorures d'acides gras avec :

Les alcools sulfonés	: Igepon A
Les amino-acides sulfonés	: Igepon T
Des dérivés albuminoïdes	: Lamipon
Des diamines aromatiques	: Ultravons

4° - Dérivés de la série aromatique.

Crésols sulfonés.

Dérivés alcoylés du naphtalène sulfoné : Nékal
(isopropyl-naphtalène-sulfonate de sodium)

Dérivés de la tétraline, de la décaline ou de l'hydro-anthracène sulfonés :

Majamine - Idrapidspalter.

Terpènes sulfonés.

Dérivés sulfonés de la colophane.

Hydrocarbures aromatiques sulfonés :

Ramol : benzyl-sulfanilate de sodium.

Darvan: dinaphtylméthane de sodium.

Produits de sulfonation des dérivés alcoylés des hydrocarbures :

Nacconol NR

Santomerse D

Oronite

Produits obtenus à partir du phénol :

Areskap Monsanto : Monobutyl-phényl-phénol-
monosulfate de sodium.

Aresklène 400 Monsanto.

5° - Dérivés des carbures gras :

Mersol : Paraffine sulfochlorée et saponifiée.

B - PRODUITS A CATIONS ACTIFS

1° - Sels d'amines grasses : Chlorhydrate de cétylamine.

2° - Sels d'ammonium quaternaire, de phosphonium ou de sulfinium.

Zéphyrol : Chlorhydrate de lauryl-benzyl-diméthyl-phényl ammonium

Zéphiran : Bromure de lauryl-diméthyl-benzyl ammonium

Céthexonium (NTC9) : Bromure de cétyl-diméthyl-benzyl-ammonium

Cétavlon : Bromure de cétyl-triméthyl-ammonium

B.D.A. : Bromure de dodécyl-diméthyl-carbéthoxyméthyl-ammonium.

3° - Uréthannes ou sels basiques de l'éthylènediamine :

Meulsamine

4° - Amides d'acides de diamines et d'acides gras :

Sapamine

5° - Alcoylpyridines composées :

Cétanium : Chlorure de cétyl-pyridinium

Repallat T 59 : Bromure de lauryl-pyridinium

Emulsept : Esters lauriques et myristiques du chlorhydrate
de colamino-formyl-méthyl-pyridinium

Vélan PF : Acétate d'octadécyl-méthyl-pyridinium

Norane : Sel d'alcoyl-pyridinium

C.P.I. : Iodure de cétyl-pyridinium

C.P.B. : Bromure de cétyl-pyridinium.

C - PRODUITS NON IONIQUES (R. CORRADO et B. RUFFO) (45)

Esters de polyalcools :

Nopalcol : Oléate de polyglycol

Esters d'anhydropolyalcools

Esters de polyoxyéthylène

Esters d'anhydropolyalcools alkylés

Esters d'alkylphénol polyoxyéthylène :

Igepal CA : Oxyde d'éthylène polymérisé

Triton A. 20 obtenu par condensation du formol avec le
p. tert. octyl. phénol et chauffage ultérieur
avec l'oxyde d'éthylène.

Les principaux d'entre eux sont les "Spans" et les "Tweens", noms de fantaisie donnés en Amérique à des dérivés du sorbitol. (A. JOWDY) (114).

Les Spans sont des esters partiels d'acides gras ordinaires (laurique, palmitique, stéarique, oléique) et de sorbitan, le sorbitan étant l'anhydride de l'alcool polyhydrique du sorbitol (dérivé des hexitols).

Les Tweens dérivent des Spans par addition sur leurs oxhydriles libres d'une chaîne polyoxyéthylénique. Le Tween 80 est inscrit au Codex américain (U.S.Ph XIV, p. 482) sous le nom de "Polysorbate 80".

PROPRIETES GENERALES.

Les propriétés générales des mouillants ont fait l'objet de divers exposés dans la littérature scientifique : (R. BERTHET) (16), (H. GOODMAN) (83), (N. HARPER) (96), (A. VLEESCHAUWER) (219), (W. KOPACZEWSKI) (122). C'est en nous appuyant sur ces travaux que nous rapporterons ici quelques caractères particuliers susceptibles de jouer un rôle dans les phénomènes que nous nous proposons d'étudier.

1° - DISPERSIBILITE.

Occupant presque toute l'échelle de cohésion de la matière (fluides de viscosité variable, pâtes, produits pulvérulents), les mouillants se comportent différemment quand ils se trouvent en présence d'eau. Certains sont miscibles en toutes proportions avec ce liquide, d'autres se désagrègent, conduisant à une véritable gélification. Certains, miscibles à l'eau, flocculent à partir d'une certaine concentration, d'autres se troublent plus ou moins rapidement. La dispersibilité des produits ayant une chaîne paraffinique longue augmente brusquement à une température déterminée, alors qu'elle s'avère meilleure dans l'eau froide pour d'autres produits.

2° - TENSIO-ACTIVITE.

Les mouillants abaissent la tension superficielle, les plus actifs étant les anioniques (H. HENDRICKX) (99). Mais la mesure est toute relative, les valeurs variant avec les conditions expérimentales (J. GUASTALLA et C. PARODITIS) (88). Le liquide possède en effet une concentration variable suivant les régions considérées; elle est généralement plus grande en surface ou au contact de parois solides. Ainsi s'explique la divergence des résultats obtenus en mesurant la tension superficielle par les méthodes statiques ou dynamiques. Les variations de la réaction réelle, la concentration, influent sur les valeurs trouvées. Inversement M. GESTEAU (80) fonde sur une mesure de la viscosité et de la tension superficielle une évaluation de la concentration.

3° - CARACTERES COLLOIDAUX.

La diffusion est normale pour les produits à chaîne carbonée jusqu'à C₉. La dialyse a lieu à partir d'une certaine concentration. Les caractères physico-chimiques des alkyl-aryl-sulfonates ne subissent aucune modification au cours de la dialyse si ce n'est une forte hydratation. Les ammoniums quaternaires dialysent, en même temps que leur pH augmente, mais ne s'hydratent que faiblement. Quant aux produits non ioniques, ils dialysent mais ne s'hydratent pas (W. KOPACZEWSKI) (123).

La dialyse présente un intérêt au point de vue de l'évaluation de la pression d'hydratation micellaire, laquelle est en connexion étroite avec le pouvoir mouillant de ces substances. Son étude a été reprise récemment par JEN TSI YANG (112).

4° - CHARGE ELECTRIQUE.

La charge électrique revêt une importance primordiale. La classification des mouillants en "anioniques" et "cationiques" est basée sur la structure chimique des corps en question. Or, en ce qui concerne les mouillants en état de dispersion micellaire colloïdale, seule la charge électrique (déterminée par le transport électrique ou par un procédé d'analyse électro-capillaire) peut expliquer leurs applications variées. La classification chimique ne correspond pas aux résultats des déterminations physico-chimiques, la nature du groupe hydrophobe intervenant. Parmi les anioniques, certains sont en réalité électro-neutres, amphotères, d'autres se comportent comme électro-positifs.

Or la charge électrique intervient avant tout autre facteur dans la dispersion et le mouillage des parois. La détermination de cette charge doit servir à la classification, du moins en ce qui concerne les corps donnant des dispersions colloïdales. En fait, l'état colloïdal est l'apanage de la plupart des mouillants à partir d'une concentration déterminée (W. KOPACZEWSKI) (123).

Récemment P. CAZAUX et coll. (35) ont proposé une classification

polarographique des mouillants utilisés en pharmacie. Les Anioniques seraient les plus actifs, après eux se rangeraient les Cationiques, enfin les Non-Ioniques, assez proches de ces derniers. Cette classification permettrait, selon les auteurs, d'interpréter l'activité biologique des mouillants.

C A R A C T E R E S S P E C I F I Q U E S

D E S M O U I L L A N T S .

Par l'addition d'un agent mouillant à l'eau celle-ci devient capable d'adhérer à certaines surfaces solides pour lesquelles l'eau pure peut ne pas avoir suffisamment d'affinité et surtout le mouillage devient spontané. Tout se passe comme si la surface du solide devient plus hydrophile et se comporte comme la surface d'un liquide.

Le caractère hydrophile est obtenu grâce à la double affinité des molécules des agents mouillants pour l'eau d'une part, pour les lipides d'autre part.

Mais l'affinité de la surface pour l'eau n'est pas suffisante pour assurer le mouillage. Pour que l'objet puisse se mouiller, c'est-à-dire pour que l'eau puisse s'étendre spontanément sur sa surface il faut en plus que cette surface soit fluide. Il faut donc que la couche de l'agent mouillant fixé n'ait pas une structure organisée et plus ou moins rigide. L'état idéal que devrait prendre le mouillant sur la surface est celui d'une couche gazeuse c'est-à-dire dans laquelle la cohésion latérale entre les molécules fixées est réduite au minimum. Or de telles couches s'obtiennent soit avec des molécules à chaîne paraffinique courte, ce qui diminue la cohésion, soit avec des molécules renfermant plusieurs groupement pôlaires tels que des oxyacides (la présence de multiples groupes hydrophiles s'oppose à l'organisation superficielle).

Les savons des acides gras normaux sont de mauvais mouillants car, avec des chaînes droites et suffisamment longues, la cohésion est trop importante et la couche d'adsorption bien organisée. L'acide linoléique, malgré ses deux doubles liaisons est encore un médiocre mouillant. Il faut arriver à l'acide ricinoléique qui renferme, en plus de la double liaison, une fonction solubilisante OH, pour que le caractère de mouillant commence à apparaître. Les mêmes remarques s'imposent avec les alcoylsulfates à chaînes longues où le caractère d'agent mouillant apparaît lorsque l'on introduit un groupement SO_3^- supplémentaire à l'intérieur de la chaîne.

Même en bout de chaîne, le groupement solubilisant, s'il devient très important, peut diminuer la cohésion de la couche. Tel est le cas du Tween 20 dont la chaîne ne renferme que 12 atomes de carbone alors que la partie solubilisante renferme un grand nombre de molécules d'oxyde d'éthylène condensées et trois hydroxyles terminaux. Avec un seul groupement solubilisant le caractère de mouillant pourra néanmoins être obtenu en ayant recours à plusieurs chaînes courtes ou à des substitutions donnant des molécules ramifiées peu propres à l'organisation. Tel est le cas du dibutyl-naphtalène sulfonate (Nékal).

A une même température, les composés à chaîne courte ou ramifiée donnent des couches superficielles moins condensées que les composés à chaîne droite et longue : les agents mouillants devront donc être recherchés dans le premier groupe de substances, conclusion à laquelle est parvenu D. DERVICHIAN (53) en accord avec E. GOETTE (82) qui trouve que dans une même série homologue le meilleur agent mouillant a une chaîne plus courte que le meilleur agent détersif et constate que dans une série homologue le terme à pouvoir mouillant optimum a un nombre total d'atomes de carbone d'autant plus grand qu'il y a davantage de chaînes latérales sur la chaîne principale.

En résumé, les mouillants se distinguent des émulsionnants et des moussants par une répartition particulière ou par l'importance relative des groupements hydrophiles et lipophiles.

Mais si cette particularité dans la molécule n'est pas très marquée si par exemple, bien que présentant des ramifications, la chaîne hydrocarbonée ou le noyau aromatique sont suffisamment importants pour assurer une cohésion relativement grande, le caractère émulsionnant ou moussant s'accroîtra aux dépens du mouvoir mouillant. Il en serait de même si, par exemple, bien que la molécule possède deux groupements solubilisants, un seul de ceux-ci placé à une des extrémités était fortement hydrophile et que l'autre n'n'avait qu'une hydrophilie peu marquée (fonction amide par exemple); ou encore si les deux groupements étant fortement hydrosolubles, ils étaient tous les deux rejetés à l'une des extrémités de la molécule, la chaîne hydrocarbonée de celle-ci étant suffisamment importante pour assurer la cohésion.

Dans tous les cas où le caractère spécifique de la molécule est peu accentué la substance se comportera aussi bien comme mouillant qu'émulsionnant et moussant. Mais aucune de ces propriétés ne sera particulièrement exaltée. C'est à ce caractère intermédiaire que l'on doit la confusion existant entre les termes de mouillant, moussant, détergent...

EMPLOIS

En raison de leurs propriétés très intéressantes et très variées; les mouillants ont de multiples applications dans tous les domaines (P. CARAT et P. GIRARD) (34). Ils entrent dans la constitution de presque tous les produits d'entretien, de nombreux fongicides et insecticides.

La Pharmacie en fait un très large emploi pour stabiliser des émulsions, favoriser des solubilisations (ANTHONY) (6), effectuer des extractions (J. WANDA) (222).

Les propriétés détergentes, émulsifiantes et bactériostatiques de ces substances expliquent leur utilisation dans la désinfection, la stérilisation, leurs emplois en urologie...

L'action microbicide de quelques-uns d'entre eux, spécialement cationiques, a été mise à profit sous différentes formes (Z. BAKER et coll.) (10), (J. VOETS) (221), (C. LAWRENCE) (129). Récemment R. FISCHER (68) a constaté que les savons anioniques sont capables, dans certaines conditions

de pH, de s'opposer au développement de bactéries gram + qui auraient tendance à résister aux sels d'ammonium quaternaire.

Considérés sous leur aspect d'émulsionnants, ils sont très utiles dans la préparation d'onguents, d'émulsions stables. Employés dans les pommades, grâce à leur pouvoir hydrophile et à leur propriété d'abaisser la tension superficielle, ils permettent d'entraîner profondément dans la peau les corps actifs habituellement employés en dermatologie. Des essais dans ce sens ont été faits avec l'iodure de potassium, le salicylate de méthyle, la phénol-sulfone phtaléine. D. MEYERS et coll. (139) ont pu constater que, mélangées à des excipients contenant des mouillants, ces substances mises au contact de la peau intacte de rats albinos passent très bien dans le sang et les urines. L'insuline elle-même, incorporée à un mouillant, peut franchir la barrière cutanée malgré l'importance de sa molécule, à condition toutefois de faire subir à la peau un traitement préalable à l'éther de pétrole (G. VALETTE et H. SPIRIG) (215).

Cette action favorisante des agents mouillants sur la pénétration percutanée des médicaments explique les nombreuses formules d'excipients modernes proposés ces dernières années aux dermatologistes : (M. SCHUSTER) (191) (R. JARROUSSE) (111), (F. GIALDI) (81), (M. GATTEFOSSE) (75) et (A. SEZARY) (193).

Mais il faut se garder d'employer les mouillants de façon inconsidérée. S'ils peuvent en effet faciliter la pénétration de certains médicaments et par là même intensifier leur activité, le phénomène inverse peut être observé et l'addition d'un mouillant à un médicament peut alors se traduire par une diminution notable de l'activité de ce dernier selon un processus d'ailleurs mal connu. Cette donnée a une importance fondamentale dans le domaine des antiseptiques et bactériostatiques. Le choix des bases de pommades antiseptiques demande une grande circonspection ainsi qu'il résulte de nombreuses expériences réalisées in vitro sur des organismes divers animaux et végétaux.

Selon la nature du mouillant, anionique, cationique ou non ionique, de l'agent antiseptique ou antimicrobien, du germe-test et selon les conditions expérimentales, les résultats obtenus par divers auteurs diffèrent notablement. L'association "MOUILLANT-ANTISEPTIQUE" se traduit en effet selon les cas par une synergie, un antagonisme ou aucun phénomène apparent. Les expériences réalisées dans ce sens sont très nombreuses; nous allons néanmoins essayer de les esquisser rapidement :

Les auteurs ont généralement pour but l'étude de la croissance d'un organisme inférieur, en milieu solide ou liquide, dans des conditions de pH bien déterminées. L'organisme dont on étudie le comportement est généralement une bactérie : Micrococcus flavus, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Neisseria catarrhalis, Mycobacterium tuberculosis. A. MIRIMANOFF et son école (141) étudient de préférence le comportement des cellules végétales : Champignons, Phanérogames (Elodea canadensis dont les cellules des feuilles sont d'observation microscopique aisée). Sur ces organismes divers les auteurs font agir différentes substances chimiques antiseptiques : hexachlorophénol, borate de phénylmercure, sulfate d'oxyquinoléine, juglone, etc. des antibiotiques : pénicilline, tyrothricine, bacitracine, chloromycétine..

associés à des mouillants de types variés.

Contrairement à ce que laisserait prévoir la théorie, les mouillants ne se comportent pas tous de la même façon; bien plus, un même mouillant se comporte différemment selon qu' on l'associe à telle ou telle substance antiseptique et selon la nature du microorganisme traité. Parfois une synergie

Synergie et Antagonisme
des associations Antiseptiques-Bactériostatiques-Mouillants.

	Agents :					
	antimicrobien :					
Mouillants	antiseptique :	Cellules	Conditions	Résultats	Références	
	bactéricide :	test	expérimentales:			
	antibiotique :					

TWEEN 80	Chloromycétine:	M. tuber- culosis	in vitro	Synergie	YOUMANS AS et GP (234)	

TWEEN 80	Hexachloro- Phénol	St.aureus	in vitro pH = acide	Synergie	GREGG R. et ZOPF L. (86)	

TWEEN 80	id.	Micrococcus pyogenes:	in vitro culture bouillon	Antagonisme:	ERLANDSON A.L. (65)	

Chlorure de benzéthonium:	Tyrothricine	St foecalis:	in vitro	Antagonisme:	PETROFF. S. et SCHAIN P. (154)	

Anioniques	Antiseptiques	Germes gram	in vitro	Synergie	BERTHET. R. (15)	

Ammonium quaternaires:				Synergie	BRUCE. C. et	
Anioniques	Bacitracine	Cocci		Antagonisme:	MITCHELL L.	
TWEEN 80		gram +	in vitro	Synergie	(29)	

Non ioniques:		Bactéries		Antagonisme:	(41) MIRIMANOFF. A.	
Anioniques	Antiseptiques:	Champignon:	in vitro	Synergie	BOLLE. A.	
Cationiques:		Phanéro- games		Effet additif	(21)(22)(23) ENGLER V.(63):	

Tétra décyl: sulfate de sodium	Pénicilline	Traitement local des infections osseuses		Synergie	GRACE E.J. et BRYSON V. (84)	

TWEEN 80	Base ammonium: quaternaire:	St.aureus Esch.Coli	in vitro +	Inhibition:	SCHOOG. M. (190)	
			Serum			

en résulte : c'est presque toujours le cas lors d'une association "antiseptiques-mouillants anioniques". De même les cationiques exaltent presque toujours l'action bactéricide ou bactériostatique des agents chimiques d'autant plus qu'ils sont souvent doués par eux-mêmes de telles propriétés. Quant aux mouillants non ioniques, ils sont très souvent inhibiteurs ou indifférents.

Mais l'examen du tableau ci-dessus fait apparaître d'inexplicables divergences. Prenons quelques exemples : A. YOUNG (234) constate que le Tween 80 exalte le pouvoir antimicrobien de la chloromycétine et de nombreux autres agents vis-à-vis du M. tuberculosis et R. GREGG et L. ZOPF (86) observent une augmentation du pouvoir bactéricide de l'hexachlorophénol vis-à-vis du St. aureus sous l'influence du Tween 80; mais S. PETROFF et P. SCHAIN (154) décèlent une atténuation par le chlorure de benzéthonium de l'action de la tyrothricine sur St. foecalis et C. BRUCE et L. MITCHELL (29) une diminution du pouvoir antibiotique de la bacitracine en présence de lauryl-sulfate de sodium.

L'application de ces résultats à la pratique demande de la prudence. L'emploi de certains mouillants dans des excipients de pommades peut stimuler le développement de moisissures ou diminuer la puissance d'un antiseptique. Par contre d'autres exalteront une action fongicide comme un effet bactéricide ou se limiteront au premier de ces phénomènes.

Seuls des essais systématiques permettront de choisir la formule ou l'association qui correspondra à l'effet voulu, qu'il s'agisse d'une solution, d'une poudre antiseptique, d'un savon, d'un détersif désinfectant ou d'une pommade. Dans ce dernier cas, il faudra déterminer si les forces qui unissent le principe actif à l'excipient sont plus ou moins grandes en présence de l'agent mouillant. Ces essais permettent de se rendre compte de la libération du principe actif au niveau de la peau (A. MIRIMANOFF) (142).

Les mouillants ne sont pas réservés au seul usage externe. Leurs propriétés ont permis d'envisager leur emploi en thérapeutique orale. A ce point de vue, les non ioniques sont particulièrement intéressants, leur toxicité étant la plus faible comme nous le verrons plus loin.

Ici encore l'expérimentation a servi de point de départ et permis d'envisager l'action des mouillants au cours de deux étapes différentes.

En effet, lorsqu'un médicament est administré par voie buccale, il n'est généralement pas donné en nature. On lui associe en principe une substance inerte, un substratum, auquel il est lié par des forces d'adsorption. Pour agir, le médicament devra dans une première étape se libérer de son substrat inerte, puis dans un deuxième temps franchir la barrière intestinale. Les expériences ont mis en évidence une action des mouillants au cours de ces deux étapes.

Dans le premier temps, l'adjonction de mouillants (non ioniques de préférence) à des excipients de comprimés ou de masses pilulaires s'oppose à l'adsorption indésirable des principes actifs par ces excipients et améliore ainsi la résorption du médicament par l'organisme. C'est ce qui résulte des expériences in vitro de A. BOLLE et A. MIRIMANOFF (24) qui dosent divers prin-

cipes actifs après contact avec différents adsorbants, en présence ou non de mouillants, et des expériences réalisées in vivo sur la grenouille par N. YOHACHIRO (232). La digitaline adsorbée sur alumine est résorbée deux fois mieux quand on ajoute du Tween 80 et l'auteur pense que ce résultat n'est que la conséquence d'un véritable déplacement par le Tween du tonicardiaque de son substrat primitif.

D'autre part les mouillants interviennent en facilitant le passage lui-même, comme il résulte des expériences de N. YOHACHIRO (233) sur la grenouille qui, recevant per os de la strophantine, résorbe ce glucoside beaucoup mieux si l'on associe un mouillant tel que le Tween 20 ou le Tween 80.

En Gastro-entérologie, les applications les plus intéressantes sont celles qui touchent à l'adsorption des lipides ou des substances liposolubles (C. DEBRAY) (51).

W.C. WARD (224) vient de proposer l'utilisation des mouillants dans la fabrication des suppositoires. Il utilise pour cela le Tween 61 obtenu par addition au Tween 60 d'une proportion convenable d'oxyde d'alkylène. Les propriétés tensio-actives de ce type d'excipient permettent la formation rapide d'une émulsion stable dans les liquides de l'organisme et la répartition régulière sur toute la surface de la muqueuse rectale.

On emploie encore les mouillants pour augmenter l'humidité des tentes à oxygénation, comme solvant de la pénicilline en aérosolthérapie (G. HALL) (92).

Les curieuses propriétés "retard" du Tween 20 vis-à-vis de la pénicilline ont été mises à profit.

Enfin dans le domaine de l'ophtalmologie, l'emploi des mouillants semble présenter un grand intérêt comme il résulte des travaux de J. BELLOWS et M. GUTMAN (12), de M. VALERIO (211), de M. GUNSBURG et J. ROBSON (90) qui, étudiant l'action de cinq de ces substances sur la pénétration du sulfacétamide de sodium dans l'oeil, notent l'efficacité particulière du dodécylsulfate de sodium.

Citons les tentatives récentes de R. CHARONNAT et P. LECHAT (41) essayant d'accroître la pénétration cornéenne du procaïnamide au moyen de divers mouillants (voir page 7).

L'adjonction systématique des mouillants à certains collyres a même été envisagée récemment (H. HIND) (101), en vue de maintenir ces formes médicamenteuses dans un état de stérilité.

Les Tweens sont employés en microbiologie comme constituants de certains milieux de culture (L. GERSHENFELD et G. JOHNSON) (78), (J. YAMANE) (231), (R. DUBOS et B. DAVIS) (58), (W. LARSON) (127), (M. WARD) (223), ou pour faciliter certaines colorations (J. DESBORDES) (54).

On a proposé l'emploi de mouillants à des fins analytiques :
pour rompre des émulsions,

pour fractionner les protides du sérum (R. JACOX) (110)
pour extraire le cholestérol...

Le champ d'application de ces substances se révèle comme on le voit extrêmement vaste. Or, les mouillants du commerce sont des mélanges de produits voisins et non des substances pures bien définies chimiquement. Il importe donc d'effectuer leurs essais en ne se laissant pas rebuter par leur complexité.

M. GAUTHIER et L. MAZEAU (76) se sont penchés sur la question et donnent quelques explications sur l'analyse des mouillants de synthèse : par ailleurs le dosage colorimétrique du stéarate de polyoxyéthylène est pratiqué par V. MACCALISTER (134), tandis que M. AUERBACH (9) et M. RASMUSSEN (164) préconisent des essais colorimétriques des sels d'ammonium quaternaire. Si l'on y ajoute les essais indiqués par les pharmacopées anglaise et américaine, le dosage selon M. GESTEAU (80) et ceux de mouillants anioniques récemment pratiqués par J. DUPERRAY (61) et F. LOOMEIJER (132) on voit que l'on dispose d'un certain nombre de moyens pour vérifier les mouillants du point de vue physico-chimique.

T O X I C I T E

L'emploi des mouillants s'étendant de jour en jour, il importait de connaître l'éventuelle toxicité de ces corps.

Aussi, au cours de ces dernières années, nombreuses furent les études effectuées dans cette voie, notamment par P. BIDAUX (19) sur les hommes et les animaux, par A. MIRIMANOFF (141) et I. VARSHNEY (216) sur les végétaux.

Or, le domaine d'activité biologique de ces substances est très étendu :

Les mouillants provoquent la précipitation et la dénaturation des protéines avec lesquelles ils peuvent donner des combinaisons définies (E. COCKBAIN) (44). On doit y ajouter l'inactivation des virus et des enzymes (D. BERTRAND et J. POLONOWSKI) (17), (M. SEVAG et O. ROSSE) (192), (F. BERGMANN) (14), (E. HUIDOBRO et P. ASTRIA) (106) et (E. WILLS) (227), l'hémolyse (B. PETHICA) (153), l'hypotension (V. NETHOL) (148), la bactériostase.

Il était par conséquent à craindre que l'absorption des mouillants par les animaux supérieurs ne fût suivie de phénomènes toxiques sérieux.

Etant donné que la très haute activité de ces produits permet de ne faire usage que de solutions très diluées on ne relève au cours de leur emploi que de rares accidents. On trouve dans la littérature un cas de mort chez une femme ayant avalé accidentellement une solution alcoolique d'hyamine (230). La mort a été rapportée à une inhibition de réactions enzymatiques essentielles au niveau de la cellule nerveuse et des oxydations cellulaires, activité spécifique du groupe des mouillants cationiques. De nombreux travaux effectués en administrant les mouillants par voie intraveineuse, intrapéritonéale, cutanée (J. DRAIZE et H. WOODWARD) (62) sous-cutanée et intra-muscu-

laire (J. KRANTZ et coll.) (125), sur la cornée du lapin (G. HOPPER et coll.) (94), il ressort que la toxicité des mouillants est faible, surtout pour les mouillants non ioniques (L. POLLET et coll.) (155), (K. SWEENEY et K. OSTER) (199). On a néanmoins rapporté la toxicité possible du Tween 20 employé en injections intraveineuses avec des doses relativement élevées (J. KRANTZ et coll.) (125). Le pH ne semble pas intervenir pour modifier la toxicité : leur caractère (anionique, cationique ou non ionique) est plus important (M. DODD et coll.) (57), (G. HOPPER et coll.) (94).

En résumé, les mouillants se révèlent des substances très intéressantes pour leurs multiples propriétés et leur faible toxicité.

J U S T I F I C A T I O N

D E S M O U I L L A N T S U T I L I S E S

Devant un tel nombre de mouillants, nous avons été guidée dans notre choix par le souci de faire appel à des substances suffisamment différentes les unes des autres et caractéristiques des différents groupes : non ioniques, anioniques et cationiques. Il fallait en outre que ces substances soient dépourvues à la fois d'action toxique et anesthésique locale, ce dernier point devant être particulièrement respecté puisque R.CHARONNAT et P. LECHAT (41) ont récemment mis en évidence les propriétés anesthésiques locales d'un mouillant cationique : le chlorure de benzalkonium.

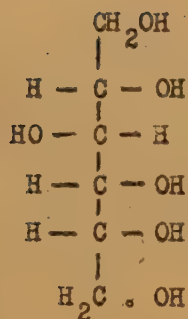
Les mouillants étudiés ont été les suivants :

Non ioniques	(TWEEN 20
	)
	(TWEEN 80
Anioniques	(LAURYL SULFATE DE SODIUM (LrS) °
	)
	(ULTRAVON K (heptadécyl-benzimidazol-disulfonate de sodium)
Cationiques	(CETHEXONIUM (N.T.C.9) (bromure de N cétyl-diméthyl-1-cyclohexanol-2-ammonium)
	)
	(B.D.A. (bromure de dodécyl-diméthyl-carbéthoxy-méthyl-ammonium) °

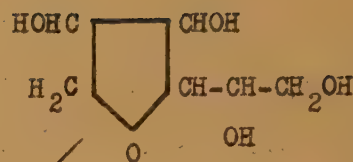
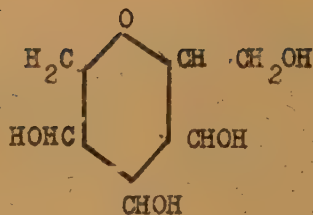
Nous décrirons rapidement ces substances en donnant les raisons de notre choix.

Les TWEENS sont des dérivés polyoxyéthyléniques d'esters d'acides gras et d'anhydrides d'hexitol dérivés du sorbitol. Le sorbitol subissant une déshydratation interne donne lieu à la formation d'un anhydride (R. MONTGO-

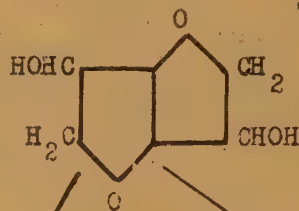
°) Nous remercions les Laboratoires LAVRIL et LABAZ qui ont gracieusement mis à notre disposition le B.D.A. et le LrS nécessaires à ce travail.



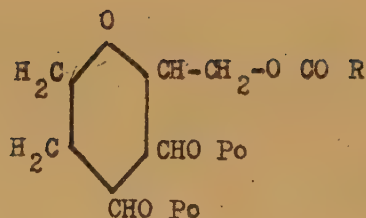
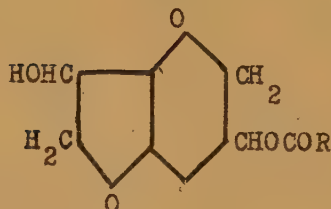
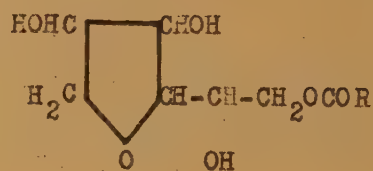
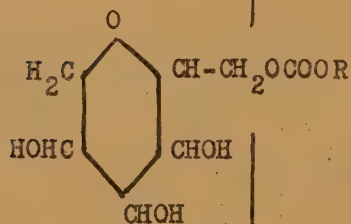
Sorbitol



Hexides
et
Hexitans



Estérification



R = radical d'acide gras

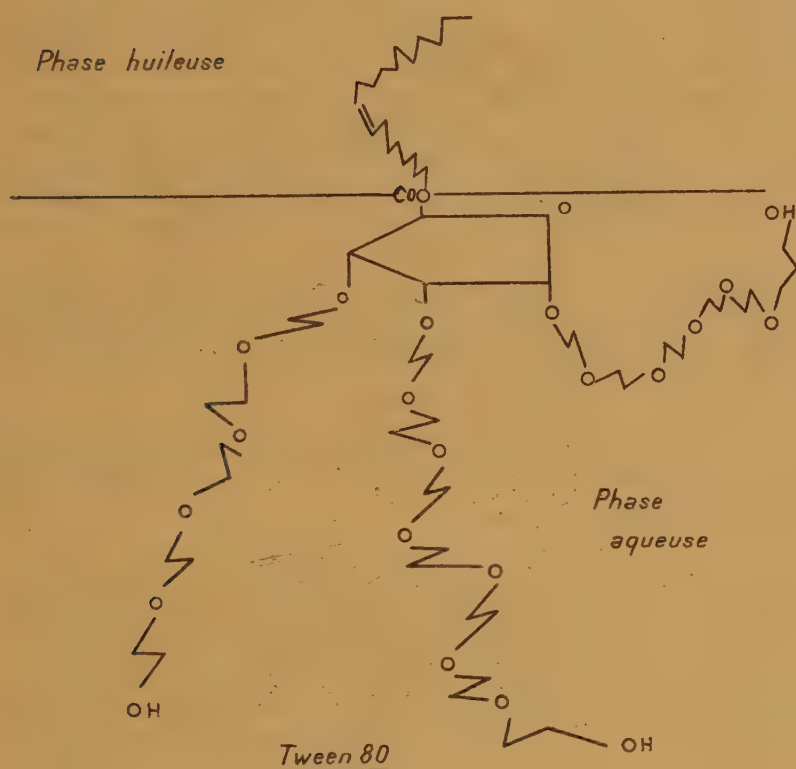
P_o = polyoxyéthylène

MERY) (145) qui, estérifié par un acide gras et combiné à des chaînes de polyoxyéthylène, conduit aux Tweens.

Le caractère hydrophile est supporté par les hydroxyles libres et les groupes oxyéthylène tandis que la fraction lipophile est répartie tout le long de la chaîne des acides gras.

L'accumulation des chaînes polyoxyéthyléniques sur le résidu hexitan rend cette partie de molécule suffisamment hydrophile pour entraîner la chaîne oléique complètement dans la phase aqueuse.

(Voir le schéma ci-dessous emprunté à ATLAS POWDER COMPANY).



En réalité, chacun des corps de la série des Tweens n'est pas rigoureusement pur (R. DUBOS et B. DAVIS) (58). On y trouve un mélange d'éléments voisins; cela tient au fait que leur préparation n'a pas la rigueur d'une synthèse organique et que dans le procédé d'estérification employé le rapport quantitatif entre acides gras, alcool et polyoxyéthylène ne répond pas à une entité chimique définie, mais à des proportions statistiques (L. WIGGINS) (225).

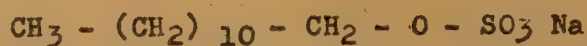
Les Tweens 20 et 80 sont des liquides jaunes dont la viscosité est plus grande pour le dernier; ils sont solubles dans l'eau, le Tween 20 en toutes proportions, le Tween 80 étant plus difficilement miscible.

Une étude de G. HOPPER et coll. (94) sur la toxicité comparée des trois

groupes d'agents mouillants montre que les moins toxiques sont les non ioniques et parmi eux, les Tweens, comme le révèle l'essai d'irritation effectué sur la cornée du Lapin selon le protocole préconisé par A. WHITEHILL (226). De leur côté, A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (162) ont constaté que l'instillation d'une solution de Tween 20 ne provoque aucune irritation de la cornée du lapin et n'a pas de pouvoir anesthésique même aux concentrations de 28 et 50 p.100.

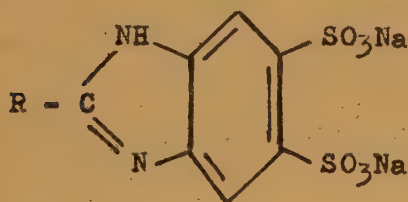
Après vérification de leurs propriétés mouillantes (voir page 27) les Tweens 20 et 80 ont été retenus comme représentants de la classe des mouillants non ioniques.

Sous le nom de LAURYL-SULFATE DE SODIUM la pharmacopée américaine désigne un mélange d'alkylsulfates de sodium comprenant surtout du lauryl-sulfate de sodium :



C'est dire que ce n'est pas un produit pur. Il se présente sous forme de petits cristaux blancs, savonneux au toucher, solubles dans l'eau à la concentration de 10 p.100 en donnant une solution opalescente qui présente les caractères des sels de sodium et après hydrolyse chlorhydrique ceux des sulfates. Au Codex américain sont prescrits comme essais : un dosage des chlorures, des sulfates, une recherche des alcools non sulfatés et un dosage des alcools totaux.

Au cours de leur étude sur la toxicité d'alkyl-aryl-sulfonates, C. HINE et coll. (102) ont spécialement étudié l'action sur l'oeil d'une instillation de 0,10 ml d'une solution à 5 p.100. Les phénomènes d'irritation qu'ils ont observés régressent très rapidement. Le fait que la cornée ne desquame pas permet de conclure à la non toxicité de cette catégorie de mouillants, à condition toutefois de les utiliser en solutions suffisamment diluées, ce qui est facile du fait de leur très grande activité. Nous avons vérifié l'absence d'action anesthésique de solutions à 1 p.100, 1 p.1 000 et 1 p.10 000 sur l'oeil du Lapin.

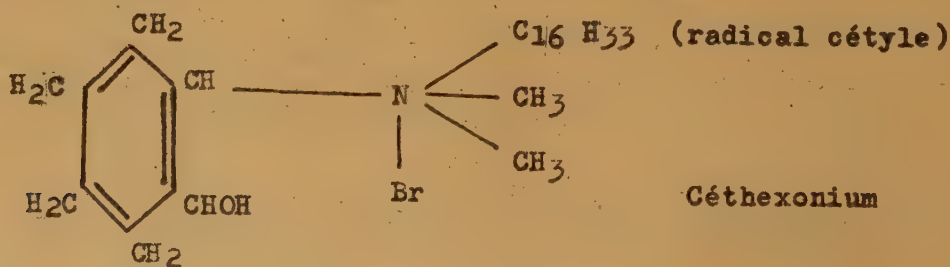


Le deuxième mouillant anionique choisi est l'UL-TRAVON K qui se révèle moins irritant que le Lauryl sulfate de sodium et dénué lui aussi d'activité anesthésique locale.

La présence de noyau aromatique disulfoné dans la formule laisse prévoir d'intéressantes propriétés mouillantes.

Parmi les mouillants cationiques le choix a été particulièrement délicat du fait de la toxicité relativement élevée de certains d'entre eux (M. DODD et coll.) (57). D'autre part, on reconnaît actuellement à maintes bases ammonium quaternaire des propriétés anesthésiques (F. HERR et coll.) (100). C'est ainsi que nous avons dû exclure le chlorure de benzalkonium qui s'est révélé anesthésique sur la cornée du Lapin (R. CHARONNAT et P. LECHAT) (41).

Le CETHEXONIUM (N.T.C.9) est un sel d'ammonium quaternaire dont la formule comporte un radical cétyle et un groupement cyclohexanol qui lui assurent un pouvoir mouillant et pénétrant énergétique.



Céthexonium

C'est une poudre blanche cristallisée, soluble dans l'eau, l'alcool et les substances lipofidiques.

Employé à doses convenables, il ne détermine aucune irritation des téguments. Les concentrations de l'ordre de 1 p.1 000 ont été très bien supportées par nos lapins.

Enfin les solutions à 1 p.100 et 1 p.10 000 se sont révélées dénuées de toute propriété anesthésique sur la cornée du Lapin.

Le deuxième mouillant cationique est le B.D.A., ammonium quaternaire obtenu par condensation de la dodécyl-diméthylamine avec le bromoacétate d'éthyle, la dodécyl-diméthylamine étant elle-même le résultat d'une condensation de diméthylamine et de bromure de dodécyle.

Ce produit est par conséquent très bien défini chimiquement; c'est le bromure de dodécyl-diméthyl-carbéthoxy-méthyl-ammonium.

Le B.D.A. est doué d'un puissant pouvoir bactériostatique à des concentrations très faibles de 1 p.200 à 1 p.2 000.

Il est parfaitement toléré par la peau à condition toutefois de ne pas atteindre des doses trop élevées. Il est en effet reconnu qu'à la concentration de 1,5 p.100 ce produit provoque l'apparition d'une inflammation, d'un oedème des paupières et d'une congestion de la conjonctive (phénomènes observés après l'instillation de B.D.A. dans l'oeil du Lapin).

Nous avons opéré sur des dilutions plus poussées de B.D.A. (1 p.200 à 1 p.500), et dans ces conditions, nous n'avons observé ni irritation ni anesthésie.

Mesure du pouvoir mouillant.

Il était intéressant de vérifier que les six substances que nous avions choisies étaient réellement douées de propriétés mouillantes.

Des méthodes nombreuses ont été proposées pour évaluer le pouvoir mouillant de diverses solutions. H.L. ROSANO (\$) les a récemment passées en revue et a fixé son choix sur l'emploi du tensiomètre mouillant de GUASTALLA qui permet une mesure simultanée de la tension superficielle, de la tension d'adhésion et du pouvoir mouillant. En fait, la plupart des méthodes employées ne paraissent pas conduire à la mesure simple du mouillage. Nous allons les rappeler succinctement.

1 - Evaluation du poids du liquide adhérent à la surface solide. - Dans la méthode de HERBIG (voir R. CERBELEAUD) (\$), des écheveaux de fil de coton désencollé, de longueur et de poids déterminés, sont suspendus dans la solution pendant 15 secondes; après centrifugation à 1 000 tours/minute pendant 6 secondes, on effectue une deuxième pesée. L'augmentation de poids ($P_2 - P_1$) indique la quantité d'eau retenue par le coton.

SAXENA (\$) préconise une technique voisine sur divers tissus de laine qu'il pèse toutes les 30 secondes.

2 - La mesure du temps d'enfoncement semble être d'application plus aisée (A. LANDOLT) (\$). Un morceau de tissu de laine, de 1 cm², étant disposé à la surface de la solution, on note, en secondes, le temps nécessaire à l'enfoncement. Douze essais semblables sont réalisés qui permettent l'obtention d'une moyenne (TW). On opère de même avec de l'eau pure (TA). Le pouvoir mouillant, à une concentration donnée, est alors exprimé par la formule :

$$W = \frac{TW - TA}{TW} \times 100$$

Le morceau de tissu peut être remplacé par un écheveau de fibres. La méthode standard est celle de l'Institute of Petroleum IP 92/47. Un écheveau de coton de 5 grammes est enroulé mécaniquement, lesté d'un poids de 20 à 30 grammes et placé dans une éprouvette de 500 ml contenant le liquide à étudier, à la température de 25°. L'écheveau, retenu par l'air absorbé d'une part et entraîné par le lest d'autre part, flotte verticalement. On note le temps au bout duquel l'écheveau commence à couler, le début de la chute étant rendu sensible par le fléchissement d'un fil de coton utilisé pour relier le lest à l'écheveau.

Dans la méthode de CHMELEVA (voir CERBELEAUD) (\$), on mesure le mouillage des poils de lapin. Ce groupe de méthodes a été critiqué par W. KO-PACZEWSKI (122) car le tissu peut s'enfoncer avant que tous les interstices capillaires soient remplis, pourvu que la périphérie soit suffisamment mouillée et que la densité du système dépasse celle du liquide étudié. Aussi le même auteur a-t-il mis au point une méthode très simple qui se rattache au groupe suivant.

3 - Vitesse d'ascension dans un capillaire.

Des bandelettes de tissus variés, de 20 cm de hauteur sur 1 cm de largeur, sont plongées dans des godets remplis des réactifs étudiés. On note la température, le degré hygrométrique, la hauteur d'ascension comparée à un témoin formé d'une bandelette de papier filtre.

4 - Etendue de la surface d'étalement des gouttes.

Il existe une méthode simple de détermination de la mouillabilité, c'est celle de W. NEUDERT (\$) : On trace sur une feuille de papier un système de cercles concentriques de 2, 4, 6 jusqu'à 60 cm de diamètre. La feuille est disposée sur un plan et recouverte d'une plaque de verre. Le tout est disposé bien horizontalement grâce à trois vis à molette. A l'aide d'une micro-burette placée à une hauteur déterminée, on laisse tomber sur le verre les gouttes de liquide et on mesure le diamètre d'étalement de chaque quantité déversée, par exemple de 0,4 à 1 ml. Ceci permet de comparer la capacité de mouillage du verre de différents produits.

5 - Autres méthodes.

La hauteur du ménisque, la pression nécessaire pour effectuer le déplacement dans un capillaire, ne correspondent pas non plus au phénomène statique et simple du mouillage.

La seule propriété présentant une relation simple avec le mouillage est l'angle

de contact ou de raccordement. Rappelons-en rapidement la définition : si nous plaçons un tube capillaire ou une lame de verre dans un liquide mouillant on constate que le ménisque formé est concave. De même, si l'on dépose une goutte à la surface d'une lame solide, il y a mouillage lorsque la goutte s'étale beaucoup. L'angle formé par la tangente à la surface liquide, au contact du solide, avec la surface solide elle-même, paraît ainsi, à priori, représenter assez facilement le phénomène du mouillage.

Un mouillage parfait correspond à un angle de contact nul; il est plus rationnel de prendre la valeur du cosinus de l'angle de raccordement; le mouillage parfait correspond alors à 1.

Pratiquement la mesure de l'angle de raccordement est assez délicate si l'on veut obtenir des valeurs assez précises.

La détermination directe de l'angle de raccordement peut être faite avec un rapporteur en s'aidant, pour la lecture, d'une loupe puissante; mais la méthode gagne beaucoup en précision si l'on a recours à d'autres moyens optiques plus précis.

La goutte de liquide étant disposée sur une lame plane solide, horizontale, nombreux sont les facteurs susceptibles de perturber la mesure : l'angle dépend de la hauteur de chute du liquide et diminue avec elle. Il varie beaucoup avec l'état de la surface solide qui doit être entièrement exempte d'impuretés. La température et l'état électrique du liquide ont également une influence notable.

La goutte liquide posée sur une surface horizontale subit évidemment l'action de la pesanteur; il en est de même lorsque la lame solide est placée verticalement et plonge dans un liquide.

On a donc cherché à éliminer cette action de la pesanteur en utilisant une lame solide que l'on incline dans le liquide jusqu'à ce que le raccordement entre les deux phases s'effectue suivant un plan horizontal, sans ménisque. Dans ce cas l'angle de la lame avec la surface horizontale exprime l'angle de raccordement et peut se déterminer au moyen d'un rapporteur à vernier avec une précision voisine de 5 minutes. Cette méthode paraît être la plus sûre et de nombreuses déterminations ont été faites avec elle.

DONNEES EXPERIMENTALES.

Nous avons expérimenté selon trois voies très différentes :

- Dans une première série d'expériences nous avons comparé la vitesse d'imbibition d'un morceau de coton cardé mis au contact des divers mouillants, en nous inspirant pour cela de l'essai préconisé par le Codex de 1949 pour le coton hydrophile.

- Dans une deuxième série, nous avons essayé d'évaluer l'étalement des gouttes des diverses solutions en suivant la méthode de NEUDERT.

- Enfin, nous rendant aux raisons des physiciens, nous avons établi l'ac-

tivité de nos mouillants en mesurant l'angle de raccordement avec une lame de verre, propre, convenablement orientée.

Résultats expérimentaux.

1° - Mouillabilité du coton cardé.

"Un flocon de coton cardé non dégraissé, déposé à la surface de l'eau pure s'y maintient très longtemps sans couler. Si l'on répète la même expérience avec de l'eau contenant en dissolution, par exemple, du sulfo-dihexyl-succinate de sodium (Aérosol MA), on constate que le flocon de coton non dégraissé se mouille et traverse très rapidement la surface. On dit que l'aérosol est un produit "mouillant." Nous appuyant sur ces données de D. DER-VICHIAN (53), nous avons effectué les expériences suivantes calquées sur l'essai d'hydrophilie du coton officinal du Codex de 1949 (p. 520).

Des cristallisoirs de forme basse, de un litre de capacité, ont été remplis avec des solutions des divers mouillants ou avec de l'eau distillée. Nous avons déposé avec précaution, à la surface des différents liquides, des petits cubes de coton cardé, aussi semblables entre eux que possible, obtenus en les découpant dans une nappe homogène. Leur poids était de 30 centigrammes environ. Nous en avons mis trois par cristallisoir et avons noté le temps nécessaire pour que, toutes les fibres du coton étant mouillées, le coton s'immerge. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Solutions	Temps d'immersion
Eau	supérieur à 3 semaines
Lauryl-sulfate de sodium (LrS) à 1 p.100	5 minutes
Ultravon	3 heures
Céthexonium	1 jour
B.D.A.	1 heure 30 minutes
Tween 20 à 10 p.100	5 jours
Tween 80	8 jours

N.B. - Les résultats obtenus avec les divers morceaux de coton cardé ont tous été semblables.

Conclusion : Nos six substances mouillantes se rangent comme suit par ordre d'activité décroissante :

Lr.S > B.D.A. > Ultravon > Céthexonium > Tween 20 > Tween 80

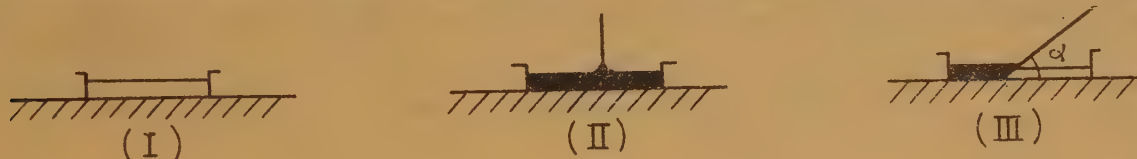
2° - Etallement des gouttes sur une lame de verre.

Le protocole expérimental a été celui préconisé par NEUDERT (\$) avec la modification suivante : au lieu d'apprécier la dimension des gouttes au moyen de cercles concentriques, nous avons tenté des mesures avec du papier millimétrique. En fait, cette série d'essais a été très décevante car les gouttes ne sont jamais parfaitement rondes ni ellipsoïdes malgré un dégraissage soigneux de la plaque de verre (par ébullition avec un mélange sulfo-chromique); de sorte que toute mesure rigoureuse est illusoire.

3° - Mesure de l'angle de raccordement.

Des solutions des divers mouillants à la concentration de 1 p.100 sont versées dans un cristallisoir en verre de forme basse disposé de telle façon que le niveau supérieur du liquide soit bien horizontal et à la hauteur des yeux de l'expérimentateur (I).

Une lame de verre parfaitement dégraissée (par ébullition dans du mélange sulfo-chromique, rinçage à l'eau distillée et séchage à l'étuve) est placée verticalement dans le liquide. Nous constatons que les solutions de mouillants montent le long de la lame de verre (II). En inclinant la lame il



est possible de lui donner une position telle que le raccordement du liquide avec le solide se fasse selon un plan horizontal (III). Lorsqu'on y est parvenu on mesure l'angle α à l'aide d'un rapporteur placé devant le cristallisoir

Dans ces conditions, la valeur de α indique un pouvoir mouillant d'autant plus intense que l'angle est plus aigu.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

B.D.A.	= 45°
Lr.S	= 50°
Céthexonium	= 50°
Ultravon	= 55°
Tween 80	= 55°
Tween 20	= 60°

Nous pouvons donc affirmer que les six substances choisies sont douées d'un pouvoir mouillant certain.

Ainsi, les six agents mouillants que nous avons choisis nous semblent assez caractéristiques pour permettre l'étude expérimentale de l'influence des mouillants sur l'anesthésie locale, dont nous allons maintenant exposer les résultats.

2ème P A R T I E

P R E M I E R C H A P I T R E

INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE DE SURFACE

Pour étudier quantitativement l'influence des mouillants sur l'anesthésie de surface, nous nous sommes adressée aux terminaisons sensibles de la "Cornée du Lapin" selon la méthode codifiée par J. REGNIER (166), elle-même fondée sur le phénomène d'addition latente des excitations.

Un oeil normal se ferme dès le premier attouchement léger de la cornée, effectué avec un crin fin : réflexe oculo-palpébral. Un oeil anesthésié ne réagit pas à cette excitation unique; néanmoins la répétition du nombre des excitations peut faire réapparaître le réflexe oculo-palpébral si l'anesthésie est incomplète, le nombre des excitations nécessaires étant proportionnel au degré de l'anesthésie. Parfois ce nombre est tel que la cornée peut être considérée comme inexcitable. Dans les conditions expérimentales codifiées par J. REGNIER (167), ce nombre est de 100. Chaque expérience durant une heure et les attouchements de la cornée étant pratiqués 13 fois après l'instillation de l'anesthésique, on additionne le nombre des stimuli susceptibles de faire apparaître le réflexe; le chiffre 1300 caractérise ainsi une anesthésie complète et 13 une anesthésie nulle.

Pour connaître le pouvoir anesthésique d'un produit, on le compare à celui d'un anesthésique de référence, le chlorhydrate de cocaïne, choisi pour son activité anesthésique de surface particulièrement élevée.

Du fait des variations individuelles, chaque mesure comporte la détermination du pouvoir anesthésique du produit à étudier et de la substance étalon dans chacun des yeux de quatre lapins en laissant un intervalle de temps convenable entre les deux séries de mesures effectuées en essais croisés; on calcule les chiffres moyens correspondant au produit à étudier et au produit de référence. La confrontation des deux chiffres permet de comparer les deux anesthésies. Si les résultats ne sont pas très voisins, il faut encadrer le chiffre correspondant au produit à étudier avec deux doses de chlorhydrate de cocaïne plus faible et plus forte.

Ceci permet d'obtenir le titre de chlorhydrate de cocaïne ayant le même pouvoir anesthésique que la solution du produit à essayer à l'aide de la formule d'interpolation proposée par G. VALETTE (213)

$$Y = \frac{T(x - n) + t(N - x)}{(N - n)}$$

T - est le titre pour cent de la solution de chlorhydrate de cocaïne la plus forte.

t - est le titre pour cent de la solution de chlorhydrate de cocaïne la plus faible.

N - est le nombre d'excitations correspondant à T -

n - est le nombre d'excitations correspondant à t -

x - est le nombre d'excitations correspondant au produit à étudier.

Y - sera le titre p.100 de la solution de chlorhydrate de cocaïne équivalente.

Pour donner des résultats valables, la technique, codifiée par J. REGNIER, doit être suivie scrupuleusement. De plus, on doit s'entourer de toutes garanties concernant les facteurs susceptibles d'influer sur l'anesthésie.

Le choix des lapins est un point important; ils doivent être suffisamment sensibles à l'anesthésie par le chlorhydrate de cocaïne et ne pas s'accoutumer trop vite à cette drogue. Nous verrons les précautions à prendre pour remédier à ce dernier inconvénient. Il faut exclure systématiquement les lapins "blancs" et les lapins "roux" généralement peu réactifs. On doit rejeter également tout animal qui n'est pas dans de bonnes conditions physiologiques : le moindre état pyrexique perturbe en effet la mesure de façon marquée

Le mode de contention du lapin est aussi important; l'animal doit être maintenu solidement sans néanmoins en souffrir; le procédé le plus convenable consiste à enfermer le lapin dans une boîte présentant un couvercle à glissière muni d'une encoche pour laisser passer la tête.

Il faut fréquemment couper les cils du lapin, leur présence faisant courir le risque de les effleurer avec le crin, ce qui a pour effet l'occlusion immédiate de la paupière. Le crin doit être assez raide; appuyé jusqu'à légère flexion sur un des plateaux d'une balance, il doit faire sensiblement contrepoids à 1 g.

Les stimulations sont faites au rythme de cent à la minute, au centre même de la zone pupillaire et non à la périphérie de la cornée. Nous ne considérons pas comme une réponse positive le fait que le lapin ferme l'oeil doucement ce qui est le résultat d'une irritation; l'occlusion de la paupière consécutive au réflexe oculo-palpébral est brutale et le premier attouchement pratiqué dès la réouverture de l'oeil déclenche un réflexe encore plus rapide, point sur lequel insiste G. VALETTE dans sa thèse (213).

Nous avons soigneusement ajusté au même pH toutes les solutions que nous instillions, nous mettant ainsi à l'abri de toute modification de ce facteur qui influence notablement l'intensité de l'anesthésie cornéenne (O.GROS) (87), (J. JACOB) (109), (J. REGNIER) (168).

Le facteur "température" a retenu notre attention; son importance a été récemment étudiée par R. CHARONNAT et P. LECHAT (36). Ces auteurs constatent que les variations de pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin, sous l'influence de la température ambiante, sont, pour une solution relativement concentrée, un phénomène important qui dépasse de très loin les incertitudes de l'expérimentation animale. Il faut envisager trois températures :

- La température interne de l'animal qui n'entre pas beaucoup en ligne de compte, les variations spontanées étant de faible intensité d'un animal à l'autre et pour un même animal au cours d'une journée (R. CHARONNAT et P. LECHAT (37) à l'exclusion des états pyrexiques.

- La température de la solution que l'on instille dans l'oeil du Lapin et dont l'importance n'avait pas échappé à J. REGNIER. Cet auteur préconisait de tiédir la solution à 40° avant de l'administrer, tandis que A. SALIS (187), expérimentant lui aussi sur la cornée du Lapin, conclut que la procaine, aussi bien en solution alcaline qu'en solution acide, est inactive quand cette solution est appliquée à 40 ou 50°C. Il souligne lui-même la contradiction des résultats et s'étonne que J. REGNIER n'ait pas spécifié la raison pour laquelle il recommande d'utiliser une solution tiédie à 40°C.

- La température du milieu ambiant qui intervient largement puisque dans les récentes expériences de R. CHARONNAT et P. LECHAT (36) les variations peuvent exalter ou au contraire diminuer une anesthésie, perturbant ainsi toute comparaison. Ce point avait d'ailleurs frappé J. REGNIER puisqu'il conseillait pendant les grands froids de réchauffer les lapins pendant une demi-heure à une heure avant de les utiliser.

Opérant toujours par comparaison avec une solution de chlorhydrate de cocaïne, nous nous sommes efforcée de toujours travailler dans les mêmes conditions; de plus, en hiver, nous avons maintenu nos lapins au minimum une heure dans le laboratoire même, avant de les soumettre aux essais. Nous avons constaté la similitude des résultats au cours d'une assez longue période pour une même concentration de chlorhydrate de cocaïne, la part étant faite de l'inévitable accoutumance des animaux à la cocaïne.

Ce dernier point est très important lui aussi puisque l'accoutumance des animaux peut, si l'on n'y prend garde, rendre illusoire toute mesure. C'est pourquoi, nous conformant aux indications de l'école de J. REGNIER, nous avons toujours laissé s'écouler 6 à 8 jours entre chaque mesure.

Enfin citons l'intervention possible du facteur "Luminosité" qui devra être suffisante pour rendre aisé le travail de l'expérimentateur mais pas trop intense pour ne pas fatiguer les yeux des lapins. D'autre part les deux yeux doivent être éclairés de même façon.

Nous avons effectué nos essais sur quatre lots de quatre lapins provenant d'élevages très différents. Un même lot était utilisé pour toute une série de mesures et étalonné au cours de la période d'utilisation; aussi ne s'étonnera-t-on pas de voir des chiffres d'étalonnage différents. Ils ne sont pas la conséquence de variations de sensibilité des lapins mais de la grande variabilité individuelle. Nous avons d'ailleurs profité de l'existence de ces quatre lots pour faire des essais qualitatifs quant au devenir de l'anesthésie sous l'influence des mouillants et avons pu constater que les réponses étaient toujours de même sens malgré des conditions d'élevage différentes.

Le volume instillé doit être rigoureusement déterminé. Nous conformant aux prescriptions de J. REGNIER, nous avons instillé dans le cul-de-sac

conjonctival deux fois 0,05 ml et non jusqu'à refus comme le font certains auteurs qui prétendent utiliser la méthode de J. REGNIER.

Pour étudier l'influence des mouillants sur l'anesthésie locale de surface du chlorhydrate de cocaïne, nous avons expérimenté avec des doses variables de chacun des mouillants, ajoutées à une même quantité d'anesthésique. Cette étude était destinée à examiner si les conclusions de A. NASEEM (147) selon lesquelles l'effet d'un antiseptique dépend du rapport moléculaire "antiseptique-mouillant" s'appliquaient également aux anesthésiques locaux.

(N.B.) : Le titre de toutes nos solutions est exprimé en Poids/Volume. Ainsi, une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100 contient 0,25 gramme de sel alcaloïdique pour 100 millilitres de solution finale.

Pour ajuster les solutions à instiller au même pH = 4, nous avons effectué nos mesures à l'aide d'un électro-pH-mètre et avons ajouté selon les cas les quantités nécessaires de solutions de soude ou d'acide chlorhydrique.

R E S U L T A T S E X P E R I M E N T A U X

T W E E N 2 0

Le Tween 20, aux concentrations de 0,10 à 50 p.100, a été ajouté à des solutions de chlorhydrate de cocaïne titrant 0,10 - 0,25 et 0,50 p.100, le pH de toutes les solutions restant toujours égal à 4.

L'étalonnage d'un premier lot de lapins a donné les chiffres suivants :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,05 p.100	N = 100
" " " à 0,10 p.100	N = 350
" " " à 0,25 p.100	N = 600
" " " à 0,50 p.100	N = 650

L'influence de l'addition de Tween 20 à ces solutions s'est traduite comme suit :

INFLUENCE DU TWEEN 20 SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE : CHLORHYDRATE DE COCAINE	MOUILLANT : TWEEN 20	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ANESTHESIQUE	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ASSOCIATION	TITRE DE L' ASSOCIATION : EXPRIME EN CHL.de COCAINE :
0,05 p.100	0	100		
0,10 p.100	0	350		
-----	10 p.100		300	0,09 p.100
-----	28 ---		115	0,05 -
0,25 p.100	0	600		
-----	20 p.100		480	0,17 p.100
-----	28 ---		411	0,13 --
0,50 p.100	0	650		
-----	10 p.100		580	0,23 p.100
-----	28 ---		350	0,10 ---
-----	50 ---		300	0,09 ---

Le chlorhydrate de cocaïne étant pris comme unité, les valeurs anesthésiques sont les suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 p.100	= 1	Inhibition % de l' anesthésie :
" + 10 p.100 de Tween 20	= 0,46	44 %
" + 28 p.100 "	= 0,20	80 %
" + 50 p.100 "	= 0,18	82 %
Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100	= 0,50	
" + 20 p.100 de Tween 20	= 0,34	32 %
" + 28 p.100 "	= 0,26	48 %
Chlorhydrate de cocaïne à 0,10 p.100	= 0,20	
" + 10 p.100 de Tween 20	= 0,18	10 %
" + 28 p.100 "	= 0,10	50 %

Nous avons terminé cette série d'essais lorsque a paru l'article

de G. DASTUGUE et M. BOULONNAIS (48). Ces auteurs, expérimentant dans des conditions différentes de A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (162) n'ont pas retrouvé l'action inhibitrice et ont attribué cette divergence à l'emploi de trop fortes concentrations en Tween 20. Ils pensent que l'inhibition constatée relève d'une pure action retard due à la viscosité élevée du milieu, et que cette inhibition ne se manifesterait pas si l'on opérait en présence de quantités moindres de mouillant.

Aussi avons-nous repris nos essais en expérimentant avec 0,10 p.100 de Tween 20 ajouté à une solution de chlorhydrate de cocaïne. Dans ces nouvelles conditions, nous avons trouvé :

Anesthésie due au sel alcaloïdique pur	= 1
Anesthésie en présence du mouillant	= 0,74
Inhibition	= 26 %

Nous pouvons donc conclure que le Tween 20 ajouté à une solution de chlorhydrate de cocaïne diminue le pouvoir anesthésique de ce dernier sur la cornée du Lapin.

L'inhibition de l'anesthésie est d'autant plus marquée qu'il y a plus de Tween ajouté au chlorhydrate de cocaïne. Elle est relativement plus importante pour les concentrations élevées en cocaïne.

T W E E N 8 0

Des solutions de chlorhydrate de cocaïne titrant 0,10 - 0,25 et 0,50 p.100 ont été testées sur l'oeil du Lapin en présence de 10, 20 et 28 p.100 de Tween 80 après ajustement du pH à 4.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

INFLUENCE DU TWEEN 80 SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE : CHLORHYDRATE DE COCAINE	MOUILLANT : TWEEN 80	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ANESTHESIQUE	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ASSOCIATION	TITRE DE L' ASSOCIATION EXPRIME EN CHL. de COCAINE:
0,05 p.100	0	100		
0,10 p.100	0	350		
-----	10 p.100		222	0,07 p.100
-----	28 p.100		162	0,06 --
0,25 p.100	0	600		
-----	10 p.100		500	0,18 --
-----	20 --		400	0,13 --
0,50 p.100	0	650		
-----	10 --		555	0,21 --
-----	28 --		500	0,18 --

Les activités anesthésiques se classent ainsi de la façon suivante:

Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 p.100 = 1	Inhibition de l'anesthésie %
" + 10 p.100 de Tween 80 = 0,42	58
" + 28 p.100 " " = 0,36	64
Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100 = 0,50	
" + 10 p.100 de Tween 80 = 0,36	28
" + 20 p.100 " " = 0,26	48
Chlorhydrate de cocaïne à 0,10 p.100 = 0,20	
" + 10 p.100 de Tween 80 = 0,14	30
" + 28 p.100 " " = 0,12	40

Ici encore l'addition d'une minime quantité de Tween 80 a donné des résultats qualitativement identiques à ceux obtenus avec le Tween 20.

Le chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100, d'activité 0,50, additionné de 10 p.100 de Tween 80, voit son activité réduite à 0,20, c'est-à-dire que l'inhibition est de 20 %.

EN CONCLUSION : Comme le Tween 20, le Tween 80 diminue le pouvoir anesthésique de surface du chlorhydrate de cocaïne.

L'inhibition est ici encore proportionnelle à la quantité de mouillant ajouté au sel alcaloïdique et d'autant plus marquée que le titre alcaloïdique est plus élevé.

Si nous comparons l'activité d'inhibition des deux Tweens, nous arrivons aux conclusions suivantes :

- aux faibles concentrations (10 p.100) le Tween 80 est plus actif.
- aux concentrations moyennes (20 p.100) les deux activités sont comparables.
- aux fortes concentrations (28 p.100) le Tween 20 se montre plus efficace.

La viscosité du Tween 80 ne nous a pas permis d'expérimenter avec une concentration de 50 p.100.

LAURYL-SULFATE DE SODIUM

Les solutions de chlorhydrate de cocaïne additionnées de différentes quantités de lauryl-sulfate de sodium (Lr.S) ont toutes été ajustées au même pH (4).

INFLUENCE DU Lr.S. SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE :	LAURYL-SULFATE :	CHIFFRE DE :	CHIFFRE DE :	TITRE DE :
CHLORHYDRATE :	DE :	REGNIER DE L' :	REGNIER DE L' :	L'ASSOCIATION :
DE COCAINE :	SODIUM :	ANESTHESIQUE :	ASSOCIATION :	EXPRIME EN :
				CH1. de COCAINE :
0,125 p.100	0	356		
-----	0,125 p.100		482	0,35 p.100
0,25 " "	0	464		
-----	0,002 " "		536	0,50 " "
-----	0,05 " "		655	0,65 " "
-----	0,10 " "		538	0,50 " "
-----	0,25 " "		585	0,55 " "
0,50 " "	0	535		
-----	0,10 " "		761	0,80 " "
0,75 " "	0	716		

Le chlorhydrate de cocaïne étant pris pour unité, les activités anesthésiques sont les suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 p. 100	=	1
" + 0,10 p.100 de Lr.S	=	1,6
Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100	=	0,5
" + 0,002 p.100 de LrS	=	1
" + 0,05 " "	=	1,3
" + 0,10 " "	=	1
" + 0,25 " "	=	1,1
Chlorhydrate de cocaïne à 0,125 p.100	=	0,25
" + 0,125 p.100 de LrS	=	0,7

L'addition de LrS à une solution de chlorhydrate de cocaïne, renforce donc le pouvoir anesthésique de ce dernier. Les essais effectués sur des solutions alcaloïdiques titrant 0,125 - 0,25 - 0,50 p.100 de sel auxquelles nous avons ajouté des concentrations de lauryl-sulfate variant de 0,002 p.100 à 0,25 p.100, nous conduisent aux conclusions suivantes :

L'augmentation d'anesthésie conférée par l'addition de lauryl-sulfate semble être constante quelle que soit la quantité de mouillant introduit; autrement dit, une très minime quantité de la substance provoque une exaltation de l'activité anesthésique et l'on se trouve d'emblée à l'effet maximum. C'est ce qui résulte de l'examen du pouvoir anesthésique de solution cocaïnique à 0,25 p.100.

Par contre, selon que l'addition de mouillant est faite à des solutions de chlorhydrate de cocaïne de titre plus ou moins fort, on constate une exaltation d'importance variable.

En effet, l'addition de 0,10 p.100 de lauryl-sulfate à une solution de chlorhydrate de cocaïne de 0,50 p.100 porte l'activité anesthésique de cette dernière de 1 à 1,6.

Dans le cas d'une solution à 0,25 p.100, l'activité croît de 0,5 à 1

La solution à 0,125 p.100 voit son activité passer de 0,25 à 0,7.

C'est-à-dire que l'exaltation du pouvoir anesthésique est respectivement 60, 100 et 180 %.

Elle est d'autant plus intense que la solution alcaloïdique est de titre plus faible.

En présence d'une même quantité de lauryl-sulfate de sodium, le chlorhydrate de cocaïne acquiert une exaltation de son activité anesthésique d'autant plus intense qu'il se trouve à une concentration plus faible.

U L T R A V O N

Nous avons mesuré le pouvoir anesthésique de solutions de chlorhydrate de cocaïne à 0,25 et 0,50 p.100 renfermant 0,05 p.100 d'Ultravon et ajustées au même pH (4).

INFLUENCE DE L'ULTRAVON SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE :	CHIFFRE DE :	CHIFFRE DE :	TITRE DE :
CHLORHYDRATE :	REGNIER DE L' :	REGNIER DE L' :	L'ASSOCIATION :
DE COCAINE :	ANESTHESIQUE :	ASSOCIATION :	EXPRIME EN :
			CHI. DE COCAINE :
0,25 p.100	0	394	0,44 p.100
-----	0,05 p.100	515	
0,50 p.100	0	545	1,25 "
-----	0,05 "	882	0,66 "
-----	0,20	661	
0,75 p.100	0	716	

Le chlorhydrate de cocaïne étant pris pour unité, les activités anesthésiques sont les suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 p.100	= 1
" + 0,05 p.100 d'Ultravon	= 2,5
" + 0,20 p.100 "	= 1,3
Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100	= 0,5
" + 0,05 p.100 d'Ultravon	= 0,9

DISCUSSION DES RESULTATS : L'exaltation de l'activité anesthésique locale du chlorhydrate de cocaïne par l'Ultravon est indéniable mais complexe.

L'examen des chiffres rapportés ci-dessus montre en effet qu'une même quantité de mouillant ajoutée à des solutions de titres différents en chlorhydrate de cocaïne agit avec une intensité variable, les solutions de titre plus faible en anesthésique étant moins activées que celles de titre plus élevé. D'autre part, une même solution de chlorhydrate de cocaïne recevant deux doses différentes d'Ultravon (0,05 et 0,20 p.100) est plus active en présence de la plus faible dose.

CONCLUSION : L'Ultravon renforce le pouvoir anesthésique local du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin; il semble exister une concentration optimum susceptible de provoquer une exaltation maximum.

C E T H E X O N I U M (N.T.C.9)

INFLUENCE DU N.T.C.9 SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE :	CHIFFRE DE :	CHIFFRE DE :	TITRE DE :
CHLORHYDRATE :	REGNIER DE L' :	REGNIER DE L' :	L'ASSOCIATION :
DE COCAINE :	ANESTHESIQUE :	ASSOCIATION :	EXPRIME EN :
			CHL. DE COCAINE :
0,25 p.100	0	352	
-----	0,02 p.100		452
			0,38 p.100
0,25 p.100	0	319	
2ème lot			
-----	0,025 "		365
			0,30 "
0,50 p.100	0	544	
-----	0,10		625
			0,61 "
0,75 p.100	0	716	

(toutes les solutions ont été ajustées au même pH) (4).

Le chlorhydrate de cocaïne étant pris pour unité, les activités anesthésiques sont les suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100	= 0,5
" + 0,02 p.100 de N.T.C.9	= 0,72
" + 0,025 " " "	= 0,6
Chlorhydrate de cocaïne à 0,50 p.100	= 1
" + 0,10 p.100 de N.T.C.9	= 1,2

L'examen de ces résultats montre que l'exaltation de l'anesthésie par le céthéxonium semble obéir à des lois complexes. Elle n'est pas très prononcée, mais néanmoins indéniable. Nos résultats ne permettent pas d'établir les relations existant entre la valeur de l'exaltation et la concentration en mouillant ou en anesthésique.

B.D.A.

(Bromure de dodécyl-diméthyl-carbéthoxy-méthyl-ammonium)

INFLUENCE DU B.D.A. SUR L'ANESTHESIE CORNEENNE PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE

ANESTHESIQUE :	F . D . A . :	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ANESTHESIQUE :	CHIFFRE DE REGNIER DE L' ASSOCIATION :	TITRE DE L' ASSOCIATION EXPRIME EN CH1. DE COCAINE :
CHLORHYDRATE DE COCAINE :				
0,05 p.100	0	76		
-----	0,25 p.100		122	0,12 p.100
0,10	0	350		
-----	0,50		600	0,25
0,25	0	600		
-----	0,50		991	
0,25	0	332		
(2ème lot)				
-----	0,02		403	0,33

(Toutes les solutions ont été ajustées au même pH = 4).

Le chlorhydrate de cocaïne étant pris comme unité, les activités anesthésiques sont les suivantes :

Chlorhydrate de cocaïne à 0,05 p.100	= 0,1
" + 0,25 p.100 de B.D.A.	= 0,24
Chlorhydrate de cocaïne à 0,10 p.100	= 0,2
" + 0,50 p.100 de B.D.A.	= 0,5
Chlorhydrate de cocaïne à 0,25 p.100	= 0,5
" + 0,02 p.100 de B.D.A.	= 0,66
" + 0,50 p.100 de B.D.A.	# 3

L'exaltation du pouvoir anesthésique semble aller de pair, du moins pour les concentrations moyennes, avec l'augmentation de la quantité de mouillant et aussi avec l'élévation du titre alcaloïdique.

CONCLUSION RELATIVE A L'INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE DE SURFACE.

Parmi les six mouillants étudiés, deux d'entre eux, le Tween 20 et le Tween 80, diminuent le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin et ceci à des concentrations diverses. Nous confirmons ainsi les observations déjà faites avec le Tween 20 par A. QUEVAUVILLER et J. PANOUSE-PERRIN (162) et avec le Tween 80 par R. CHARONNAT et P. LECHAT (41).

Les quatre autres mouillants augmentent au contraire, à des degrés divers, cette anesthésie, selon des modalités très particulières à chacun. Contrairement au Céthéxonium qui ne produit qu'une exaltation très modérée du pouvoir anesthésique, les anioniques se révèlent comme des agents particulièrement efficaces; ajoutés à des doses minimales à la solution anesthésique, ils manifestent d'emblée une activité maximum.

Le B.D.A. se comporte différemment : relativement peu favorable à faible concentration, il acquiert aux plus hautes concentrations (0,50 p.100) une activité très grande, supérieure à toutes celles observées pour les anioniques. Il faut signaler également le fait que l'exaltation de l'anesthésie par le Lr.S ou le B.D.A. varie selon le titre de la solution de chlorhydrate de cocaïne. Le Lr.S. agit d'autant mieux qu'on l'ajoute à une solution anesthésique de titre plus faible. Avec le B.D.A. on observe le phénomène inverse.

MECANISME DE L'ACTION EXERCEE PAR LES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE DE LA CORNEE DU LAPIN PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAINE.

Le mécanisme de l'action des mouillants peut être de différents types : soit qu'ils freinent ou favorisent le passage de l'anesthésique au travers de la cornée, soit qu'ils s'unissent chimiquement avec le chlorhydrate de cocaïne en donnant un complexe d'activité différente, soit que, pénétrant chacun pour son propre compte (mouillant et anesthésique), ils agissent en synergie sur le récepteur physiologique.

Divers auteurs se sont attachés à résoudre le problème du mécanisme de l'action synergique ou antagoniste de nombreuses substances sur l'anesthésie cornéenne du Lapin. Un article récent de R. CHARONNAT et P. LECHAT (41 bis) fait le point de cette question particulièrement complexe.

Les variations de l'anesthésie sont rapportées selon les cas, soit à des modifications chimiques des molécules actives (J. CANNEL) (32) ou d'une partie de ces molécules (R. CHARONNAT et P. LECHAT) (39), soit à une intervention de la substance sur le récepteur physiologique, ou encore à une variation de la force ionique (J. JACOB et S. LECANNELIER) (109) qui entraîne la pénétration à l'intérieur de l'épithélium cornéen, d'ions salifiants inhibiteurs d'anesthésie : le mécanisme de l'antagonisme peut enfin résider dans

tout autre mode de variation de la perméabilité des muqueuses à l'anesthésie.

Pour savoir la part qui revient à l'une ou à l'autre de ces modalités d'action nous avons pensé qu'il serait bon d'effectuer des mesures d'anesthésie par le chlorhydrate de cocaïne après instillation des différents mouillants en faisant varier l'intervalle entre l'addition de mouillant et l'addition d'anesthésique. La persistance de l'effet observé ne s'opposerait pas à la conception selon laquelle le phénomène responsable siège au niveau de la membrane limitante. Des études dans ce sens sont en cours.

Pour l'instant, il ne nous est pas possible de comprendre pourquoi nous observons des phénomènes divers et opposés en associant des mouillants variés au chlorhydrate de cocaïne.

La cornée, de structure apparemment simple, commence à être connue grâce au microscope électronique (J. FRANCOIS et coll.) (70). Elle est suffisamment complexe pour répondre de façon variable à des composés du même type. Si l'on considère que l'influence des mouillants n'intervient que sur le processus de perméation, il faut, pour tenter de la comprendre, utiliser une membrane de constitution bien plus simple. C'est pourquoi, dans la troisième partie de ce travail nous examinerons les effets des agents mouillants sur les processus de perméation au travers de membranes inertes.

2ème PARTIE

DEUXIEME CHAPITRE

INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE D'INFILTRATION

Nous avons étudié l'influence des mouillants sur l'anesthésie d'infiltration par la méthode du bouton intradermique sur le dos du Cobaye, proposée par A. MOUKHTAR en 1909 (146) et remaniée par différents auteurs (A. MAC INTYRE et R. SIEVERS) (136), (E. BULBRING et J. WAJDA) (30).

PRINCIPE DE LA METHODE.— Une seule excitation de la peau du dos du Cobaye, produite par une épingle ou une stimulation électrique (F. ROSE) (186) fait apparaître une réaction de frissonnement ou provoque un cri de l'animal. Une surface anesthésiée ne réagit plus à cette excitation unique pendant tout le temps d'action, d'où la possibilité de mesurer une durée d'anesthésie (A. MAC INTYRE et R. SIEVERS) (136) ou d'évaluer la plus grande dilution d'un anesthésique qui, injecté dans le derme, permet de provoquer l'insensibilisation (T. SOLLMANN) (194).

On constate que pour certaines anesthésies le réflexe peaucier se produit à la suite de la répétition d'un nombre déterminé de ces excitations. Pour d'autres anesthésies, au contraire, le nombre des excitations nécessaires pour obtenir une réponse par réapparition du réflexe est tel que l'on peut considérer la peau du dos comme inexcitable. Il apparaît que le nombre des excitations nécessaires pour provoquer le réflexe est proportionnel à la puissance d'action de l'anesthésique. Ce fait serait à rattacher au phénomène de la sommation des excitations ou de l'addition latente des excitations, déjà utilisé par J. REGNIER (166) pour l'anesthésie de surface.

Dans l'application pratique de cette propriété, on considère que la non-apparition d'un réflexe peaucier à la suite de six excitations est le signe d'une anesthésie complète. L'anesthésie existe mais d'une façon imparfaite lorsque le réflexe apparaît à la suite d'un nombre d'excitations compris entre un et six. La méthode de mesure, fondée sur ces considérations, permet d'exprimer le pouvoir anesthésique relatif de diverses substances anesthésiques locales.

Elle se pratique suivant le protocole suivant :

Un cobaye adulte est fixé solidement sur une planche de contention. On lui épile convenablement le dos en veillant à ne pas léser l'épithélium cutané. E. BULBRING et J. WAJDA (30) préconisent de procéder à l'épilation la veille du jour de la mesure pour laisser disparaître l'irritation pendant la nuit. En fait, un repos de 15 minutes semble suffisant si l'opération n'a pas été trop brutale.

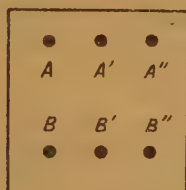
On vérifie que la zone qui va recevoir l'anesthésique répond par

un réflexe peaucier à la piqure d'un vaccinostyle. Il faut signaler la sensibilité particulièrement élevée de la région médiane alors que les régions postérieure et antérieure sont un peu moins sensibles; ce sont ces dernières qui seront choisies avec profit pour recevoir l'injection. Celle-ci sera faite dans le derme et non sous la peau comme il résulte des comparaisons faites par A. MAC INTYRE et R. SILVERS (136). On injecte 0,2 ml de la solution d'anesthésique dans le soluté physiologique normal, l'eau distillée, donnant à elle seule une anesthésie appréciable. La température de la solution à injecter n'est pas indifférente; c'est ainsi que M. BENZI (13) renforce l'anesthésie en utilisant une solution chauffée à 40-45° C.

Pour les mesures, la seule précaution à prendre dans ce sens est d'opérer dans les mêmes conditions avec un produit inconnu et un produit de référence.

Pour repérer la surface injectée, on l'entoure d'un cercle d'encre; la recherche de l'anesthésie commence 5 minutes après, par des excitations répétées dont on compte le nombre. Le rythme des piqures est de 1 toutes les 2 secondes. On arrête dès que le réflexe se produit, c'est-à-dire dès le moindre frémissement de la peau ou le plus léger cri. Le nombre d'excitations ne donnant pas de réponse est noté et l'exploration continue toutes les 5 minutes pendant 30 minutes. Pendant toute la durée de l'essai, il faut veiller à ce que le Cobaye n'ait ni froid ni peur, sinon il frissonne spontanément, ce qui introduit des causes d'erreurs et rend difficile l'appréciation du réflexe peaucier.

Pour connaître le pouvoir anesthésique d'un produit, on le compare à celui d'un anesthésique de référence, généralement le chlorhydrate de procaine. La grande variabilité des réponses nécessite un titrage de chaque animal par le chlorhydrate de procaine.



On étudie le produit en A, A' et A'' et l'anesthésique de référence en B, B' et B''. A l'aide d'un groupe de 4 animaux on procède à plusieurs expériences du même type en inversant les zones d'injection et l'on obtient ainsi des chiffres moyens correspondants aux deux anesthésiques.

Si l'on porte en abscisses les concentrations et en ordonnées les nombres moyens obtenus, la courbe représentative est exponentielle. On peut exprimer plus facilement les résultats de mesure du pouvoir anesthésique en prenant le logarithme de la concentration. Il existe en effet une relation linéaire entre le logarithme de la concentration de l'anesthésique local et un indice exprimant à la fois l'intensité et la durée de l'anesthésie (somme des stimuli nécessaires pour provoquer le réflexe).

I. - INFLUENCE DU TWEEN 20

L'addition de Tween 20 à des solutions de chlorhydrate de procaine de différentes concentrations se traduit par les modifications suivantes du pouvoir anesthésique :

TITRE DE LA SOLUTION DE CHLORHYDRATE DE PROCAÏNE	INDICE D' ANESTHESIE	CONCENTRATION EN TWEEN 20	INDICE D' ANESTHESIE
0,05 p.100	0	1.10^{-3}	0
0,10 "	4	1.10^{-3}	2,2
0,25 "	20	1.10^{-3}	11
0,25 "	21	1.10^{-2}	9,8

Nous donnons ci-dessous un exemple type de cette série d'essais.

INFLUENCE DE LA PRESENCE DE TWEEN 20 A LA CONCENTRATION DE 1.10^{-3}
SUR LE POUVOIR ANESTHESIQUE DU CHLORHYDRATE DE PROCAÏNE à 0,25 %.

SOLUTIONS INJECTEES	Indices d'anesthésie et moyennes			
	Cobaye 1:	Cobaye 2:	Cobaye 3:	Cobaye 4 :
Chlorhydrate de procaïne à 0,25 p.100:	19-25-22: 22	21-22-26: 23	19-10-13: 14	20-24-28 24
+ Tween 20 à 1.10^{-3}	11-13-14: 13	11-13-18: 14	6-7-12 8	6-17-10 11
				20,7
				11,5

L'injection de Tween 20 n'a donné lieu à la formation d'aucune escarre. Non irritant, ce mouillant était par lui-même dénué de toute action anesthésique sur la peau.

L'examen de ce tableau permet de conclure à une diminution du pouvoir anesthésique de la procaïne administrée en présence de Tween 20.

2. - INFLUENCE DU TWEEN 80

Nous avons mesuré l'action anesthésique de solutions de chlorhydrate de procaine à 0,10 et 0,25 p.100 additionnées de Tween 80. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

TITRE DE LA SOLUTION DE CHLORHYDRATE DE PROCAINE	INDICE D' ANESTHESIE	CONCENTRATION EN TWEEN 80	INDICE D' ANESTHESIE
0,10 p.100	3,5	1.10^{-3}	0,8
0,10 "	5,5	5.10^{-3}	2,7
0,25 "	22	1.10^{-3}	11
0,25 "	23	1.10^{-2}	12

Exemple type :

INFLUENCE DU TWEEN 80 A LA CONCENTRATION DE 1.10^{-3} SUR LE POUVOIR ANESTHESIQUE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE à 0,10 p.100.

SOLUTIONS INJECTEES	Indices d'anesthésie et moyennes :				
	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	
Chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100:	$\frac{0-0-3}{1}$	$\frac{6-14-6}{9}$	$\frac{0-3-3}{2}$	$\frac{4-0-3}{2}$	3,5
+ Tween 80 à 1.10^{-3}	$\frac{0-0-0}{0}$	$\frac{0-6-0}{2}$	$\frac{0-0-0}{0}$	$\frac{0-1-3}{1,3}$	0,8

CONCLUSIONS. - L'addition de Tween 80 à une solution de chlorhydrate de procaine diminue le pouvoir anesthésique de ce dernier.

Comme dans le cas du Tween 20, nous n'observons chez les animaux ayant reçu dans le derme des injections de Tween 80 aucun phénomène d'irritation apparent, ni anesthésique local.

3. - INFLUENCE DU LAURYL-SULFATE DE SODIUM

L'injection intradermique du mouillant en solution dans le soluté physiologique à la concentration 10^{-2} (°) provoque l'apparition immédiate d'une petite pustule blanchâtre bien différente de ce qu'on obtient après injection du seul soluté physiologique. On constate une disparition totale du réflexe peaucier. En outre le lauryl-sulfate, à cette concentration, provoque l'apparition ultérieure d'escarres : les croûtes tombent ensuite sans laisser de traces importantes. A la concentration 10^{-3} le chiffre moyen obtenu sur quatre cobayes est de 1, alors que celui du chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 est de 3,6. Nous n'avons noté aucune escarre mais des légères cicatrices étaient encore visibles trois jours après. Aussi avons-nous étudié l'influence du lauryl-sulfate de sodium aux concentrations 10^{-3} et 10^{-4} sur l'activité anesthésique du chlorhydrate de procaine à 0,10 et 0,25 p.100.

TITRE DE LA SOLUTION DE CHLORHYDRATE DE PROCAINE	INDICE D' ANESTHESIE	CONCENTRATION en LrS	INDICE DE L' ANESTHESIE
0,10 p.100	3,6	1.10^{-4}	2,1
0,10 --	2	1.10^{-3}	14
0,25 --	19	1.10^{-4}	14
0,25 --	17	1.10^{-3}	31

Nous donnons deux exemples de l'action complexe du lauryl-sulfate de sodium :

°) Dans les pages qui vont suivre, nous conviendrons, pour simplifier, que l'expression 10^{-n} (n pouvant être égal à 2, 3, 4...) signifie : concentration de 1.10^{-n} .

1) Influence des petites concentrations de LrS sur le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 et à 0.25 p.100

SOLUTIONS INJECTEES	Indices d'anesthésie et moyennes				
	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	Moy.
Chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100	<u>0.6.0</u> 2	<u>0.0.0</u> 0	<u>0.0.10</u> 3	<u>2.5.21</u> 9	= 3,6
+ LrS à 1.10^{-4}	<u>10.0.5</u> 5	<u>0.0.0</u> 0	<u>0.0.0</u> 0	<u>3.4.4.</u> 4	= 2,1
Chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100	<u>19.13.12.25</u> 17	<u>0.6.34.27</u> 17	<u>36.25.36.36</u> 33	<u>11.8.12.12</u> 10	= 19
+ LrS à 1.10^{-4}	<u>6.6.6.14</u> 8	<u>9.12.9.10</u> 10	<u>35.26.24.26</u> 28	<u>8.3.12.12</u> 9	= 14

2) Influence du lauryl-sulfate de sodium à la concentration de 10^{-3} sur le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 et 0,25 p.100

SOLUTIONS INJECTEES	Indices d'anesthésie et moyennes				
	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	Moy.
Chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100	<u>0.3.5</u> 3	<u>0.0.0</u> 0	<u>0.5.0</u> 2	<u>0.6.2</u> 3	= 2
+ LrS à 1.10^{-3}	<u>30.24.6</u> 17	<u>18.18.17</u> 18	<u>6.7.14</u> 9	<u>14.12.14</u> 13	= 14
Chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100	<u>19.20.11</u> 17	<u>13.16.16</u> 15	<u>15.23.12</u> 17	<u>16.13.28</u> 19	= 17
+ LrS à 1.10^{-3}	<u>28.23.28</u> 26	<u>31.33.27</u> 30	<u>36.36.36</u> 36	<u>32.31.33</u> 32	= 31

CONCLUSIONS. - A la concentration 10^{-4} , le lauryl-sulfate de sodium diminue légèrement le pouvoir anesthésique d'infiltration du chlorhydrate de procaine.

A la concentration 10^{-3} , l'effet observé est inverse. Certes, à cette concentration, le lauryl-sulfate a par lui-même une légère action dépressive sur la sensibilité du dos du Cobaye, mais comme nous l'avons vu, cette action est faible; on peut donc dire qu'en opérant à concentration suffisante, ce mouillant exalte le pouvoir anesthésique d'infiltration du chlorhydrate de procaine. Nous retrouvons là un aspect du phénomène signalé par A. NASEEM (147) pour lequel il existe une concentration optimum de mouillant.

4. - INFLUENCE DE L'ULTRAVON

Deux concentrations de chlorhydrate de procaine additionnées ou non d'Ultravon ont été testées sur le dos du Cobaye.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

: CHLORHYDRATE : : DE PROCAINE :	: INDICE D' : : ANESTHESIE :	: CONCENTRATION : : EN ULTRAVON :	: INDICE D' : : ANESTHESIE :	: INFLUENCE :
: 0,10 p.100 :	: 2,1 :	: 1.10^{-4} :	: 1,6 :	: 0 :
: 0,25 - :	: 14,7 :	: 1.10^{-4} :	: 27 :	: + :
: 0,25 - :	: 18 :	: 2.10^{-4} :	: 27 :	: + :

Le détail des expériences est donné pour les deux exemples suivants :

SOLUTIONS INJECTÉES	Indices d'anesthésie et moyennes				
	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	Moy.
Chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100	<u>6.2.16.6</u> 7,5	<u>6.4.10.0</u> 5	<u>0.0.0.0</u> 0	<u>0.2.0.0</u> 0,5	= 2,1
" + Ultravon à 1.10^{-4}	<u>6.0.9.6</u> 5	<u>0.0.6.0</u> 1,5	<u>0.0.0.0</u> 0	<u>4.3.0.0</u> 2	= 1,6
Chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100	<u>17.21.25</u> 21	<u>15.15.15</u> 15	<u>16.17.21</u> 18	<u>15.25.17</u> 19	= 18
" + Ultravon à 2.10^{-4}	<u>36.36.36</u> 36	<u>30.28.14</u> 24	<u>20.24.18</u> 21	<u>27.36.18</u> 27	= 27

De l'examen de ces tableaux il résulte que l'Ultravon augmente le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de procaine sur le dos du Cobaye mais que son action est plus manifeste pour certains rapports "Anesthésique-Mouillant".

Il faut noter l'absence de pouvoir anesthésique de ce mouillant aux concentrations essayées. D'autre part, l'injection hypodermique ne provoque pas la formation d'escarres : tout au plus observe-t-on pendant un jour ou deux une, légère rougeur au point d'inoculation.

5. - INFLUENCE DU CETHEXONIUM

Ce mouillant cationique injecté dans le derme à la concentration de 10^{-2} provoque une disparition immédiate et totale du réflexe peaucier pendant les trente minutes que dure l'expérience. Nous n'avons pas observé d'irritation.

Pour des concentrations 10^{-3} et 10^{-4} , nous n'avons enregistré aucune perte de la sensibilité du dos du Cobaye. Aussi avons-nous étudié l'influence de telles concentrations sur l'activité anesthésique du chlorhydrate de procaine.

: CHLORHYDRATE	: INDICE	: CONCENTRATION	: INDICE
: DE PROCAINE	: d'ANESTHESIE	: EN CETHEXONIUM	: d'ANESTHESIE
: 0,10 p.100	: 4	: 1.10^{-3}	: 21
: 0,10 --	: 2,5	: 1.10^{-4}	: 35
: 0,25 --	: 15	: 1.10^{-3}	: 25,5
: 0,25 --	: 15	: 1.10^{-4}	: 23,2

L'examen de ces chiffres indique une très nette augmentation du pouvoir anesthésique de la procaine sous l'influence du Céthéxonium; cette augmentation semble être maximum ici enoore quand il existe un certain rappor "anesthésique - mouillant".

Détail d'un exemple de l'influence du Céthéxonium à la concentration 10^{-3} sur une solution de chlorhydrate de procaine titrant 0,10 p.100

	Indices d'anesthésie et moyennes				
SOLUTIONS INJECTEES	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	Moy
Chlorhydrate de	6.4.6	0.0.4	9.4.6.	4.6.2	= 4
procaine à 0,10 p.100	5	1	6	4	
" + Céthéxonium	36.36.36	18.9.9	21.17.12	20.18.19	= 21
à 1.10 ⁻³	36	12	17	19	

6. - INFLUENCE DU B.D.A.

L'injection du seul mouillant en solution dans le soluté physiologique à la concentration de 10^{-3} provoque une diminution de sensibilité du dos du Cobaye se traduisant par le chiffre 14 tandis que l'injection du chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100 donne 18. Par contre, les concentrations 10^{-4} et 10^{-5} se révèlent indifférentes aussi bien du point de vue

de l'irritation que de l'anesthésie. C'est pourquoi nous avons étudié l'action du B.D.A. à ces concentrations. Les résultats sont les suivants :

TITRE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE	INDICE d'ANESTHESIE	CONCENTRATION EN B.D.A.	INDICE d'ANESTHESIE
0,10 p.100	2,8	1.10^{-5}	4,1
0,25 --	20	1.10^{-6}	19
0,25 --	18	1.10^{-5}	30
0,25 --	18	2.10^{-5}	26,8
0,25 --	18	1.10^{-4}	28
0,25 --	18	2.10^{-4}	26

L'exemple choisi montre l'influence manifeste du B.D.A. à très faible concentration (10^{-5}) sur une solution de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100 :

SOLUTIONS INJECTEES	Indices d'anesthésie et moyennes				
	Cobaye 1	Cobaye 2	Cobaye 3	Cobaye 4	Moy.
Chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100	<u>18.13.6</u> 12	<u>24.20.22</u> 22	<u>19.15.22</u> 19	<u>18.20.17</u> 18	18
" + B.D.A. à 1.10^{-5}	<u>36.30.36</u> 34	<u>30.25.36</u> 30	<u>36.31.33</u> 33	<u>25.20.23</u> 23	30

Le B.D.A. augmente le pouvoir anesthésique d'une solution de chlorhydrate de procaine à condition toutefois qu'il se trouve dans la solution à une concentration supérieure à 10^{-6} . Il est curieux de constater que l'augmentation du pouvoir anesthésique semble être d'emblée maximum pour la concentration 10^{-5} , concentration au-dessus de laquelle on ne note pas une exaltation plus intense. En outre, l'augmentation de l'anesthésie semble être de même intensité quand on ajoute le B.D.A. à des solutions de titres différents en chlorhydrate de procaine.

CONCLUSION RELATIVE A L'INFLUENCE DES MOUILLANTS
SUR L'ANESTHESIE D'INFILTRATION

Dans l'ensemble nous retrouvons avec l'anesthésie d'infiltration du chlorhydrate de procaïne les phénomènes de diminution ou d'exaltation de l'anesthésie que nous avons observés avec l'anesthésie de surface par le chlorhydrate de cocaïne. Comme sur la cornée du Lapin, le Tween 20 et le Tween 80 inhibent fortement l'action anesthésique d'infiltration du chlorhydrate de procaïne (°). Par contre, les mouillants anioniques et cationiques exaltent cette anesthésie mais selon des modalités différentes de celles observées à propos de la cornée. En effet, à faible concentration, le LrS est inhibiteur; mais, si l'on opère à des concentrations suffisamment fortes, on observe une potentialisation considérable entre son activité anesthésique propre (d'ailleurs presque négligeable) et celle de l'anesthésique local.

L'Ultravon n'exalte l'action de la procaïne que si celle-ci est à une concentration suffisante. Quant aux mouillants cationiques, ils augmentent régulièrement l'action anesthésique d'infiltration comme l'anesthésie de surface.

Il apparaît ainsi, fait déjà connu, que les modalités de l'effet anesthésique d'infiltration diffèrent de celles de l'anesthésie de surface où n'entrent essentiellement en jeu qu'une phase de perméation et une phase d'anesthésie des terminaisons nerveuses. Dans l'épreuve du dos du Cobaye, les phénomènes sont moins simples : l'injection intradermique d'un anesthésique ne peut certes pas se comparer à son dépôt sur un épithélium comme la cornée. En outre, les éléments anesthésiés ne sont pas seulement les terminaisons nerveuses de la peau mais aussi les filets nerveux dermiques. Il entre donc dans l'anesthésie d'infiltration deux phénomènes qui peuvent se superposer : une anesthésie comparable à celle de surface et une anesthésie de conduction. Il est possible que les différences que nous observons dans l'influence des divers mouillants soient justement dues aux aspects particuliers de cette anesthésie. C'est pour essayer d'en dégager les éléments que nous allons maintenant étudier l'effet des agents mouillants sur l'excitabilité des troncs nerveux et leur influence sur l'anesthésie locale de conduction.

°) Nos conclusions s'opposent à celles de B. TANZ et coll. (201) qui, employant le Triton A 20 (voir p. 14) en anesthésie d'infiltration, constatent un renforcement de l'activité de la procaïne.

2ème PARTIE

TROISIEME CHAPITRE

INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LA DIMINUTION D'EXCITABILITE DES TRONCS NERVEUX SOUMIS A L'ACTION D'UN ANESTHESIQUE LOCAL LE "CHLORHYDRATE DE PROCAINE"

Nous ne décrivons pas en détail la technique utilisée pour mesurer les variations d'excitabilité des fibres motrices du nerf sciatique isolé de la Grenouille et les données théoriques qui la justifient. On les trouvera longuement exposées avec toute la bibliographie s'y rapportant, dans un mémoire de A. QUEVAUVILLER (158). Rappelons-en seulement les principes :

Des deux facteurs caractérisant l'excitabilité "rhéobase et chronaxie", seul le dernier est, d'après LAPICQUE, significatif des propriétés intimes du tissu excitable parce qu'il est indépendant dans de larges limites des conditions expérimentales; cependant il ne peut, à lui seul, caractériser une excitabilité donnée, aussi est-ce un tort de considérer comme synonymes "diminution de chronaxie" et "augmentation d'excitabilité" comme on l'a fait souvent. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle il a paru surprenant à certains auteurs que J. REGNIER (172), constatant une baisse de chronaxie sous l'influence de divers anesthésiques locaux, évalue le pouvoir anesthésique en mesurant le maximum de baisse de cette chronaxie. En fait, comme LAPICQUE l'a d'ailleurs précisé, le sens des variations de la chronaxie ne permet pas de préjuger du sens des modifications de l'excitabilité. Par ailleurs, la baisse de chronaxie ne paraît pas avoir un caractère général puisqu'elle n'est pas provoquée par toutes les substances anesthésiques locales. C'est pourquoi il semble plus logique de suivre les modifications de l'excitabilité en s'appuyant sur les conceptions de H. LASSALLE (128) qui propose d'exprimer l'excitabilité d'un tissu par l'inverse de l'énergie électrique nécessaire pour déclencher l'excitation. Le calcul de cette énergie peut d'ailleurs se faire par la méthode chronaximétrique. Supposant constante la résistance du tissu excité, H. LASSALLE exprime l'énergie par $\alpha^2 \tau$, α étant le voltage rhéobasique et τ la chronaxie. Or, la résistance électrique du tronc nerveux peut être modifiée sous l'action de diverses substances chimiques. C'est pourquoi J. REGNIER et A. QUEVAUVILLER (172) ont d'abord envisagé de calculer l'énergie électrique réellement dépensée entre les électrodes pour déclencher l'excitation. Au moment de la mesure de la chronaxie, l'intensité étant égale au double de la rhéobase, l'énergie est donnée avec les courants rectangulaires par $R (2I)^2 \tau$, si R est la résistance du segment de nerf en expérience. Les recherches des auteurs ont montré que les modifications de la résistance du nerf sous l'influence des anesthésiques locaux ne sont pas considérables; aussi, pour simplifier la technique, A. QUEVAUVILLER a-t-il proposé de ne déterminer que ces variations d'énergie dans tout le circuit électrique comportant la préparation shuntée et de ne considérer qu'une seule variable, l'intensité du courant (ou le voltage à la sortie du potentiomètre) en prenant soin de fixer un temps de passage voisin de la chronaxie du tissu.

Dans ces conditions, les variations relatives d'énergie sont données par celles du carré du voltage; on obtient celles de l'excitabilité en calculant celles de $\frac{I}{V^2}$.

Avec F. SEGALEN (163) il a donc proposé la technique suivante :

La préparation Sciaticque-Gastrocnémien de *Rana esculenta* étant disposée dans une cuve à excitation convenable en présence de liquide de RINGER, on procède à plusieurs mesures de 10 minutes en 10 minutes jusqu'à ce que les différentes données expérimentales soient suffisamment voisines les unes des autres pour être prises comme valeurs de départ. On substitue alors au liquide physiologique dans lequel baigne le nerf une solution du produit à étudier dans ce même liquide et l'on suit les variations de l'excitabilité en pratiquant des mesures après 10 minutes, 25 minutes et 45 minutes. Pendant les intervalles des déterminations le nerf est maintenu dans la solution médicamenteuse.

Pour comparer un produit à un autre, on fait agir simultanément à l'aide de "cuves couplées" le produit à essayer sur le nerf d'une grenouille et le produit de référence sur l'autre nerf du même animal.

On calcule à l'aide de quatre expériences la baisse moyenne pour cent de l'excitabilité en 10, 25 et 45 minutes et l'on compare l'efficacité d'une substance X à celle d'un anesthésique de référence par confrontation des courbes - "concentration-action" tracées en portant en abscisses les concentrations et en ordonnées les pourcentages de baisse de l'excitabilité calculée à la 45ème minute.

Afin de connaître l'action éventuelle des mouillants sur l'anesthésie procainique du nerf, nous avons procédé à l'étude de solutions à 0,05 et 0,10 p.100 de chlorhydrate de procaine dans le liquide de RINGER de pH 6,8, additionnées des divers mouillants à plusieurs concentrations et ajustées au même pH 6,8.

Ce travail n'ayant pour but que la mise en évidence d'une action qualitative, nous nous sommes bornée à comparer les baisses d'excitabilité aux minutes 10, 25 et 45 consécutives à l'action du seul anesthésique et celles résultant de la présence d'un mouillant ajouté au chlorhydrate de procaine

1. - INFLUENCE DU TWEEN 20

Nous avons constaté en premier lieu l'absence de toute action sur la préparation du seul Tween 20 en solution à 1.10^{-2} dans le liquide de RINGER

L'addition de Tween 20 aux concentrations de 1 et 5.10^{-3} à une solution de procaine de 0,05 p.100 ne se traduit pas par une modification profonde dans la baisse d'excitabilité consécutive à l'action du seul anesthésique. On peut seulement constater une diminution peut-être un peu plus rapide en présence de 1.10^{-3} de Tween 20, mais l'action du mouillant n'est pas très manifeste comme il résulte de l'exemple type suivant qui résume bien les faits observés :

SCIATIQUE GAUCHE			
Potentiel de départ	$V_1 = 0,44$	Expression d'excitabilité	
	$V_2 = 0,42$	de départ	$= 5,6$
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100 + Tween 20 à 1.10^{-3}			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	$V = 1,02$	$E = 0,96$	82
25 "	$V = 1,14$	$E = 0,76$	86
45 "	$V = 1,26$	$E = 0,62$	89

SCIATIQUE DROIT			
Potentiel de départ	$V_1 = 0,80$	Expression d'excitabilité	$1,48$
	$V_2 = 0,82$		
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	$V_{10} = 1,5$	$E = 0,44$	70
25 "	$V_{25} = 1,96$	$E = 0,26$	82
45 "	$V_{45} = 2,80$	$E = 0,12$	91

L'addition de 5.10^{-3} de Tween, au lieu de se traduire par un renforcement encore plus intense de l'effet est presque sans action puisque les baisses d'excitabilité provoquées par le chlorhydrate de procaine sont respectivement 68,5 %, 80 et 86,5 % et en présence de Tween, 74, 83 et 85 %.

Quand on ajoute du Tween 20 à la concentration de 1.10^{-3} à une solution de chlorhydrate de procaine de 0,10 p.100, l'évolution de l'excitabilité est identique à celle relevant du seul anesthésique. Le tableau sui-

vant groupe les résultats de séries de 4 expériences :

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	BAIN ANESTHESIQUE	:	:	:	:	:	:	:	:
:	Chlorhydrate de procaine :	Diminution	:	+	TWEEN	:	Diminution	:	:
:	en solution dans le RINGER:	d'excitabilité % :	:	20	:	d'excitabilité % :	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	0,05 p.100	:	70 81 85	:	1.10^{-3}	:	82 87 90	:	:
:	0,05 --	:	68,5 80 86,5	:	5.10^{-3}	:	74 83 85	:	:
:	0,10 --	:	75 89 94	:	1.10^{-3}	:	75 93 97	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

CONCLUSION. - Le Tween 20 ajouté à une solution de chlorhydrate de procaine n'augmente pas la baisse d'excitabilité du nerf sciatique de grenouille provoquée par l'anesthésique seul. Tout au plus peut-on noter que la baisse d'excitabilité consécutive à l'addition de la seule procaine apparaît un peu plus rapidement. Il y aurait un léger décalage dans le temps; ceci serait en rapport avec les récents travaux de P. NORDQVIST (149) qui, expérimentant sur le nerf de grenouille dont il bloque la conduction par le chlorhydrate de procaine à 0,30 p.100 additionné ou non de Tween 20 à 0,02 p.100, constate un blocage plus rapide en présence du mouillant.

2. - INFLUENCE DU TWEEN 80

Après avoir constaté que le liquide de RINGER additionné de 1.10^{-2} de Tween 80 ne modifie pas l'excitabilité nerveuse, nous avons mesuré la baisse d'excitabilité de nerfs immergés dans les solutions de chlorhydrate de procaine à 0,05 et 0,10 p.100 additionnées de 1.10^{-3} et 1.10^{-2} de Tween 80. Nos observations sont résumées dans le tableau suivant :

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	Chlorhydrate	:	Diminution	:	:	:	Diminution	:	:
:	de procaine	:	d'excitabilité % :	Tween 80	:	:	d'excitabilité % :	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	0,05 p.100	:	64 84 89	:	1.10^{-3}	:	61 76 84	:	:
:	0,05 --	:	70 84 86	:	1.10^{-2}	:	69 86 88	:	:
:	0,10 --	:	85 92 94,5	:	1.10^{-3}	:	83,5 91,5 94	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

Il résulte que le Tween 80 ne semble pas influencer l'effet procainique sur le nerf de grenouille. Peut-être existe-t-il au plus une très légère action inhibitrice à la concentration de 1.10^{-3} , action que nous ne retrouvons d'ailleurs pas lorsque la concentration passe à 1.10^{-2} .

L'exemple ci-dessous illustre bien ces données :

SCIATIQUE GAUCHE				

V ₁ = 0,72				
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité	E = 2,04	
V ₂ = 0,70				

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100				

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	

10 minutes	V ₁₀ = 1,80	E = 0,30	85	
25 "	V ₂₅ = 2,4	E = 0,17	91	
45 "	V ₄₅ = 3	E = 0,11	94	

SCIATIQUE DROIT				

V ₁ = 0,72				
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité	E = 2,04	
V ₂ = 0,70				

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100- Tween 80 à 1.10 ⁻³				

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	

10 minutes	V ₁₀ = 1,72	E = 0,33	83	
25 "	V ₂₅ = 2,2	E = 0,20	90	
45 "	V ₄₅ = 2,6	E = 0,14	93	

Contrairement à ce que l'on observe pour la cornée du Lapin ou le dos du Cobaye, ici les Tweens 20 et 80 n'influencent pas de façon très marquée l'activité anesthésique.

3. - INFLUENCE DU LAURYL-SULFATE DE SODIUM

Le lauryl-sulfate de sodium (LrS) à la concentration 10^{-3} dans le liquide de RINGER et ajusté à pH 6,8 n'exerce pas une action dépressive sur l'excitabilité du nerf. On constate pendant 20 à 30 minutes de légères contractions spontanées du muscle, peut-être en relation avec une décalcification. Quoiqu'il en soit, la mesure de l'excitabilité n'est pas gênée; légèrement plus élevée après la substitution du LrS au bain physiologique, elle revient rapidement à la normale. A la concentration 10^{-4} , on n'observe aucun phénomène de ce genre.

Ce sont ces deux concentrations que nous avons étudiées, leurs effets sur l'activité du chlorhydrate de procaine se traduisent comme l'indique le tableau ci-après :

: Chlorhydrate :			: Lauryl-sulfate :		
: de procaine :			: de sodium :		
: Diminution :			: Diminution :		
: d'excitabilité % :			: d'excitabilité % :		
: ----- :			: ----- :		
: 0,05 p.100 :	: 60	: 73 78,5	: 1.10 ⁻⁴	: 63 76 81	:
: 0,10 - :	: 83	: 89 92	: 1.10 ⁻³	: 75 ^(°) 96 99	:
: 0,05 - :	: 71	: 80 89	: 1.10 ⁻³	: 73 ^(°) 93 99	:
: :	:	:	:	:	:

(°) Baisse d'excitabilité relativement peu marquée, relevant peut-être de l'hypothèse citée plus haut, à savoir une décalcification qui aurait des répercussions sur l'excitabilité avant qu'un certain équilibre ne s'établisse.

La présence de LrS semble renforcer l'action du chlorhydrate de procaine sur le nerf et ceci d'autant plus que ce mouillant s'y trouve à une concentration plus élevée, comme il résulte de l'examen des résultats expérimentaux suivants :

1) Action de $\text{LrS } 10^{-4}$ sur l'activité du chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100

SCIATIQUE GAUCHE			
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 1,35	
V = 0,82 - 0,84 - 0,86			
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V ₁₀ = 1,22	E = 0,67	50
25 "	V ₂₅ = 1,50	E = 0,44	67
45 "	V ₄₅ = 1,60	E = 0,39	71
SCIATIQUE DROIT			
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 0,70	
V = 1,10 1,18 1,18			
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100 + Lrs 1.10 ⁻⁴			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V ₁₀ = 1,76	E = 0,32	54
25 "	V ₂₅ = 2,4	E = 0,17	75
45 "	V ₄₅ = 2,6	E = 0,14	80

2) Action du LrS 10^{-3} sur l'activité du chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100

SCIATIQUE GAUCHE				

Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 2,97		
V = 0,52 0,58				

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100				

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	

10 minutes	V ₁₀ = 0,96	E = 1,08	63	
25 "	V ₂₅ = 1,44	E = 0,48	83	
45 "	V ₄₅ = 1,72	E = 0,33	88	
=====				
SCIATIQUE DROIT				

Potentiel de départ		Expression d'excitabilité = 4,72		
V = 0,42 - 0,42 - 0,46				

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100 + LrS 10 ⁻³				

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	

10 minutes	V ₁₀ = 0,82	E = 1,48	68	
25 "	V ₂₅ = 1,40	E = 0,51	89	
45 "	V ₄₅ > 9	E ≠ 0	100	

3) Action du $\text{LrS } 10^{-3}$ sur le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100.

SCIATIQUE GAUCHE			
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 3,18	
V = 0,52 V ₂ = 0,62 V ₃ = 0,56			
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V ₁₀ = 1,40	E = 0,51	83
25 "	V ₂₅ = 1,62	E = 0,38	88
45 "	V ₄₅ = 1,90	E = 0,26	91
SCIATIQUE DROIT			
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 5,16	
V = 0,50 - 0,46 - 0,44			
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 + Ultravon 1.10 ⁻⁷			
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V ₁₀ = 1,38	E = 0,52	89
25 "	V ₂₅ = 4,8	E = 0,04	99
45 "	V ₄₅ 9	E = 0	100

EN CONCLUSION : Le LrS renforce l'action inhibitrice du chlorhydrate de procaine sur le nerf isolé, moins toutefois qu'il ne le fait au niveau de la peau du dos du Cobaye, ou de la cornée du Lapin pour la cocaïne.

4. - INFLUENCE DE L'ULTRAVON

Les concentrations de 5.10^{-4} et 1.10^{-3} d'Ultravon n'ayant aucune action sur le nerf, nous les avons essayées en présence de chlorhydrate de procaine.

Chlorhydrate de procaine :	Diminution d'excitabilité %			Ultravon :	Diminution d'excitabilité %		
0,05 p.100	70	80	86,5	5.10^{-4}	84	90	92
0,10 -	83	90	94	1.10^{-3}	90	97	99

L'examen de ces chiffres montre que l'Ultravon élève le pouvoir inhibiteur du chlorhydrate de procaine sur le nerf et de façon assez appréciable. Par exemple :

SCIATIQUE GAUCHE				
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 3,18		
V = 0,52 - 0,62 - 0,56				
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100				
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	
10 minutes	V = 1,40	E = 0,51	83	
25 "	V = 1,62	E = 0,38	88	
45 "	V = 1,90	E = 0,26	91	
SCIATIQUE DROIT				
Potentiel de départ		Expression d'excitabilité E = 3		
V = 0,60 - 0,60 - 0,60				
Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 + Ultravon 1.10^{-3}				
Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %	
10 minutes	V = 1,8	E = 0,30	90	
25 "	V = 6,4	E = 0,02	99	
45 "	V > 9	E = 0	100	

EN CONCLUSION : Les mouillants anioniques (LrS et Ultravon) ont un comportement qualitatif identique vis-à-vis des anesthésies de conduction, de surface et d'infiltration : l'activité des anesthésiques locaux se trouve augmentée dans tous les cas. Cependant l'exaltation de l'anesthésie de conduction s'avère beaucoup moins intense que celle des anesthésies de surface (cornée du Lapin) et d'infiltration (dos du Cobaye). Ceci montre toute l'importance, dans les phénomènes d'anesthésie, du chemin à parcourir par l'anesthésique avant d'atteindre les éléments nerveux.

5. - INFLUENCE DU B.D.A.

1) Action du seul B.D.A. sur l'excitabilité du nerf sciatique isolé de la Grenouille.

Les préparations nerf sciatique - gastrocnémien de *Rana esculenta* ont été mises au contact de solutions de RINGER contenant des quantités variables de B.D.A. et ajustées au même pH (6,8). Les diminutions d'excitabilité pour cent, aux temps 10, 25, et 45 minutes ont été notées :

- dans le RINGER seul	=	10	-	10	-	21 %
- en présence de 1.10^{-5} de B.D.A.	=	2,5	-	13	-	43 %
- " " 1.10^{-4} " "	=	27	-	34	-	43 %
- " " 5.10^{-4} " "	=	72	-	86	-	90 %
- " " $2,5.10^{-3}$ " "	=	90	-	100	-	100 %

De ces mesures il faut conclure à une action très nette du B.D.A. aux concentrations de $2,5.10^{-3}$ et 5.10^{-4} sur l'excitabilité du nerf de Grenouille. A la concentration de 1.10^{-4} l'action n'est pas négligeable mais néanmoins plus faible; à la concentration de 1.10^{-5} , par contre la diminution d'excitabilité p.100 en 45 minutes est de l'ordre de celle que l'on constate en milieu physiologique pur. C'est pourquoi nous avons choisi les concentrations de 10^{-4} et 10^{-5} pour nos essais.

2) Influence du B.D.A. sur la diminution d'excitabilité du nerf sciatique de Grenouille soumis à l'action du chlorhydrate de procaine.

Des nerfs sciatiques mis au contact de solutions dans le RINGER de chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100 additionnées de B.D.A. (10^{-5}) et ajustées à pH = 6,8 voient leur excitabilité diminuer comme suit:

SCIATIQUE GAUCHE

Potentiel de départ
V = 0,72 0,64 0,68

Expression d'excitabilité E = 2,16

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V = 1,24	E = 0,65	69
25 "	V = 1,58	E = 0,40	81
45 "	V = 1,70	E = 0,34	84

SCIATIQUE DROIT

Potentiel de départ
V = 0,72 0,64 0,60

Expression d'excitabilité E = 2,77

Immersion dans le chlorhydrate de procaine à 0,05 p.100 + B.D.A. 10^{-5}

Temps	Voltage	Expression d'excitabilité	Diminution d'excitabilité %
10 minutes	V = 1,06	E = 0,89	67
25 "	V = 1,52	E = 0,43	84
45 "	V = 1,80	E = 0,30	89

On constate que l'activité du chlorhydrate de procaine à 0,05 p. 100 n'est pas augmentée quand on fait agir cet anesthésique en présence de 10^{-5} de B.D.A.

C'est pourquoi nous avons essayé l'action du B.D.A. à la concentration 10^{-4} malgré son effet propre sur l'excitabilité. Nous avons constaté que, malgré la présence de B.D.A. qui, par lui-même, provoque une baisse de l'excitabilité, le chlorhydrate de procaine agit sur le nerf comme s'il était seul, puisque les diminutions d'excitabilité sont voisines :

:	:	:	:	:
: Chlorhydrate	: Diminution %	: B.D.A.	: Diminution %	:
: de procaine	: d'excitabilité	: + Anesthésique	: d'excitabilité	:
:	:	:	:	:
: 0,05 p.100	: 72 - 86 - 90	: 1.10^{-4}	: 71 - 88 - 90	:
: --- "	: 69 - 81 - 84	: 1.10^{-5}	: 67 - 84 - 89	:
:	:	:	:	:

CONCLUSION : Le B.D.A. est sans action sur l'anesthésie de conduction.

6. - INFLUENCE DU CETHEXONIUM

Les nerfs sciatiques de Grenouille ont été mis au contact de solutions de chlorhydrate de procaine (0,05 et 0,10 p.100) additionnées de céthexonium (10^{-4}). Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

:	:	:	:	:
: Chlorhydrate	: Diminution %	: Céthexonium	: Diminution %	:
: de procaine	: d'excitabilité	: + Anesthésique	: d'excitabilité	:
:	:	:	:	:
: 0,05 p.100	: 70 - 80 - 85	: 1.10^{-4}	: 69 - 80 - 86	:
: 0,10 "	: 83 - 89 - 92	: 1.10^{-4}	: 80 - 88 - 91	:
:	:	:	:	:

CONCLUSION : Dénué de toute activité dépressive sur l'excitabilité du nerf, le Céthexonium ajouté au chlorhydrate de procaine ne manifeste sa présence par aucune modification de l'activité anesthésique de ce dernier.

CONCLUSIONS RELATIVES A L'INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ACTIVITE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE SUR LES TRONCS NERVEUX.

Des six mouillants étudiés, deux seulement exaltent l'activité du chlorhydrate de procaine sur le nerf : ce sont les deux anioniques "LrS et Ultravon". Les quatre autres n'ont que peu ou pas d'action.

Si nous comparons maintenant l'influence de ces mêmes mouillants sur les anesthésiques de surface et d'infiltration, nous constatons :

1) Une similitude d'action totale pour les anioniques. LrS et Ultravon augmentent le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin, celui du chlorhydrate de procaine sur le dos du Cobaye et sur le nerf sciatique isolé de la Grenouille. Néanmoins, une remarque s'impose : pour être de même sens, l'influence n'en est pas pour autant identique, elle est beaucoup moins marquée sur le nerf que sur la cornée ou le bouton intra-dermique.

2) Une similitude de l'influence des cationiques et des non ioniques sur l'anesthésie de conduction alors que ces deux catégories de mouillants diffèrent totalement dans leur action sur les anesthésies de surface et d'infiltration.

Les Tweens inhibant l'activité anesthésique des chlorhydrates de cocaïne et de procaine respectivement sur la cornée du Lapin et la peau du dos du Cobaye n'ont qu'une action faible, d'ailleurs de sens variable, sur le nerf isolé, le Tween 20 étant légèrement favorisant alors que le Tween 80 est légèrement inhibiteur.

L'action des cationiques est très surprenante à considérer :

MOUILLANT	INFLUENCE sur l'ANESTHESIE		
	de SURFACE	d'INFILTRATION	de CONDUCTION
TWEEN 20	-	-	0 +
TWEEN 80	-	-	0 -
LrS	+	0	+
ULTRAVON	+	0	+
B.D.A.	+	+	0
CETHEXONIUM	+	+	0

Légende (-) = diminution de l'effet anesthésique
 (+) = augmentation de l'effet anesthésique
 (0) = action nulle, sur l'effet anesthésique

Le Céthexonium et le B.D.A. ajoutés à des solutions de chlorhydrate de procaine ou de cocaïne exaltent leur activité au niveau de la cornée du Lapin ou de la peau du dos du Cobaye. Or ici, au niveau du nerf, nous observons une inactivité totale d'autant plus frappante que de tous les mouillants, le B.D.A. est le plus influent sur la cornée du Lapin, le Céthexonium se montrant, lui, particulièrement actif sur le bouton intra-dermique.

Cette troisième catégorie d'expériences nous montre que l'action sur les troncs nerveux n'explique pas comme nous l'avions pensé les différences d'action des mouillants anioniques sur l'anesthésie d'infiltration; elle nous conduit aussi à poser la question suivante : pourquoi certains mouillants influençant les anesthésies de surface et d'infiltration dans un sens favorable (cationiques), ou défavorables (Tweens), ne manifestent-ils aucune activité vis-à-vis de l'anesthésie de conduction ?

Il est vraisemblable que la façon dont ils agissent sur le cheminement de l'anesthésique jusqu'aux éléments nerveux n'est pas le même, qu'il s'agisse d'un épithélium comme la cornée (H. HAGER) (91), d'un tissu dermique comme la peau du Cobaye ou d'une membrane conjonctive entourant une gaine de myéline comme le nerf (Th. BROWN et F.P. LUDUENA) (28). C'est pour essayer de comprendre ces différences que nous avons procédé aux essais physico-chimiques qui vont suivre.

3ème P A R T I E

Rappelons que l'ensemble des résultats que nous avons obtenus concernant l'influence des mouillants sur l'anesthésie locale de surface, d'infiltration ou de conduction, révèle un certain nombre de faits logiques ou paradoxaux.

Parmi les faits logiques, relevons l'augmentation de l'anesthésie en fonction des concentrations en mouillants, l'action identique de certains sur les trois types d'anesthésie.

Parmi les faits paradoxaux, citons la diminution de l'anesthésie par les Tweens, l'indifférence des cationiques vis-à-vis de la seule anesthésie de conduction et le fait que certains mouillants favorisant l'anesthésie n'exercent pas une action proportionnelle à leur concentration.

Il nous a semblé que l'étude des processus de passage des drogues au travers des substrats inertes et plus simples que la membrane vivante était susceptible de nous apporter quelques éléments permettant de comprendre ces paradoxes.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

SUSCEPTIBLES D'EXPLIQUER LES PHENOMENES OBSERVES.

Les facteurs physico-chimiques qui peuvent influencer la perméabilité des tissus vivants sont multiples. Leur étude a été approfondie par E. GELLHORN et J. REGNIER (77), V. CAPRARO (33). Récemment H. USSING (210) a passé en revue les travaux parus sur la question depuis 1950.

Etant données la composition et la structure de la couche limitante cellulaire, on ne peut assigner à cette dernière le rôle d'un simple filtre; même dans ce cas la filtration, l'ultra-filtration, la diffusion, la dialyse ou l'osmose se compliqueraient automatiquement de l'intervention des forces électriques de polarisation qu'elles engendrent. C'est dire que la dimension des molécules, leur vitesse, leur concentration, n'interviennent pas seules, mais aussi la viscosité du milieu, la température, la tension superficielle, la charge électrique.

D'autre part, à côté de ces forces capillaires et électriques, les changements survenant dans la structure de la couche limitante elle-même (gonflement, synérèse, adsorption et élution) doivent nécessairement entrer en ligne de compte. Or, cette structure (dimension et forme des interstices capillaires) dépend de la qualité du liquide en contact avec la paroi. Selon la nature des molécules elle peut être mouillée ou non. Les ions peuvent modifier son degré de gonflement, qui intervient activement dans la perméabilité, gonflement dépendant lui-même de la tension superfi-

cielle. L'adsorption de certains ions peut constituer un revêtement complémentaire des parois capillaires, diminuer leur dimension, les polariser, modifier leur perméabilité. Bien plus, la présence même d'un septum séparant deux phases liquides donne lieu à une répartition particulière donnant des ions des deux côtés de ce septum. La nécessité d'admettre une structure poreuse finement capillaire de la couche limitante cellulaire comporte une conséquence logique et expérimentale, l'éclosion des phénomènes chimiques de réduction, d'oxydation et d'accélération catalytique des diverses réactions normales.

Tous ces facteurs interférant les uns et les autres entrent dans le mécanisme des échanges au travers des membranes inertes; ils interviennent certes dans les échanges de la cellule vivante, mais ils ne suffisent pas à les expliquer complètement. Dans ce dernier cas, la vie vient modifier sans cesse la couche limitante et transformer l'action des facteurs purement physiques ou chimiques (épictète de LAPICQUE).

Quoiqu'il en soit, on peut espérer que l'étude du passage d'une solution à travers une membrane inerte permettra, par la somme même des facteurs qu'elle représente, de mieux comprendre les phénomènes de perméation à travers la couche limitante cellulaire.

C'est pourquoi, à la suite de l'école de J. REGNIER, nous avons retenu comme particulièrement caractéristiques :

- L'Influence du pH que nous avons éliminée dans nos expériences précédentes en opérant à pH constant, ce qui nous permet de n'avoir pas à l'envisager maintenant.
- La vitesse de diffusion à travers les membranes.
- Le pouvoir d'Imbibition et de désimbibition mesuré par les variations du gonflement de la gélatine en présence des solutions.
- Les modifications de la tension superficielle.

P R E M I E R C H A P I T R E

INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LE PASSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE

A TRAVERS UNE MEMBRANE DE CELLOPHANE

Un très grand nombre de travaux ont porté sur l'étude du passage des différents ions au travers de membranes très diverses. Ils ont permis de mettre en évidence les nombreux facteurs qui interviennent pour modifier les conditions de passage et qui peuvent être inhérents soit aux conditions extérieures, soit à la membrane, soit à la solution à étudier.

En ce qui concerne les conditions extérieures, le pH et la température exercent une influence nette sur la perméabilité des membranes comme l'ont montré principalement les recherches de L. MICHAELIS (140) sur les membranes de gélatine, de H. MOMMSEN (144) sur les membranes de parchemin, de M.C. HRYNAKOWSKI (105) sur les membranes de collodion, de J. REGNIER, A. QUEVAUVILLER et A. FIEYRE (177) sur les membranes de cellophane.

En ce qui concerne la membrane, la perméabilité dépend en premier lieu de la grandeur des pores.

A côté de cette action purement mécanique de la membrane qui fonctionne comme un filtre, il faut considérer l'Influence du Gonflement, l'accroissement de la perméabilité due à ce facteur pouvant être contre-balancée par l'augmentation du chemin à parcourir.

Il faut envisager l'influence de nombreux facteurs tels que : la charge électrique, la présence d'une couche d'eau revêtant les pores très étroits, l'hydratation des molécules et des ions, la diminution de l'hydratation de la membrane, le glissement plus ou moins facilité au contact de molécules tensio-actives tapissantes, le vieillissement.

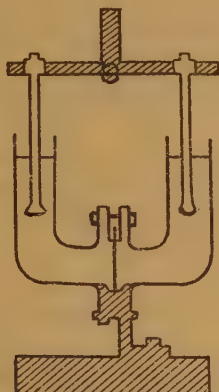
On trouvera une bibliographie complète de la question dans la thèse de A. FIEYRE (67).

En ce qui concerne la solution elle-même, étant donnée sa grande importance, les recherches qu'elle a suscitées ont été très nombreuses. L'école de J. REGNIER a particulièrement étudié le passage des bases anesthésiques locales au travers d'une membrane de cellophane et a constaté l'influence de la concentration de l'acide salifiant et de la nature même de la base. L'acide salifiant, en particulier, modifie la vitesse de perméation et, chose curieuse, il ne semble pas exister un parallélisme rigoureux entre la rapidité de passage d'un anesthésique et son activité pharmacodynamique. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier le comportement de la dialyse du chlorhydrate de procaine en présence d'Agents Mouillants. Ces corps favorisent-ils le passage de la procaine au travers de la cellophane ou au contraire le freinent-ils ? C'est à tenter de résoudre cette question que nous nous sommes attachée.

APPAREILLAGE

Nous avons utilisé l'appareillage mis au point par A. QUEVAUVILLER (67) et qui réalise un dialyseur multiple à agitation continue.

L'appareil est constitué par un tube en U en verre pyrex d'un diamètre intérieur de 3 centimètres et d'une capacité totale de 100 ml dont la partie médiane est traversée par une membrane de cellophane. L'étanchéité du système est assurée par un serrage à vis de la membrane entre les extrémités rodées des parties horizontales des deux demi-tubes G et D, destinés à recevoir, l'un la solution anesthésique, l'autre de l'eau distillée. L'appareil de serrage métallique permet également de fixer le dispositif sur un support de bois. Quatre appareils semblables sont placés côte à côte parallèlement sur le même support. Huit agitateurs de verre, à extrémités aplaties, suspendus à un cadre métallique commun mû par un moteur électrique, agitent verticalement au même rythme régulier à raison de 80 tours/minute le contenu des huit branches des quatre tubes en U.



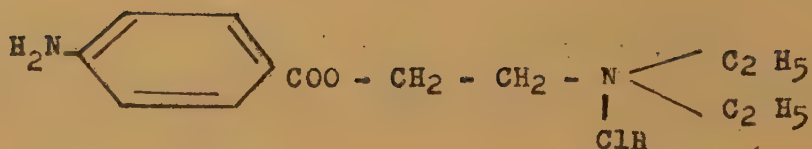
La valeur des résultats dépendant entre autres facteurs de l'importance de l'agitation (F. VLES) (220), nous avons adjoint au simple agitateur un petit équipement en caoutchouc qui assure un véritable brassage de toute la masse liquide.

Nous avons employé une cellophane pesant 30 grammes au mètre carré (n° 300); sa mise en place pour chaque essai a été faite après humidification pour permettre une meilleure tension et une adhésion parfaite.

L'essai de dialyse consistant à étudier en fonction du temps la quantité de chlorhydrate de procaine passant d'un demi-tube D dans le demi-tube G correspondant, il nous fallait posséder une technique de dosage précise, fidèle, sensible et rapide du chlorhydrate de procaine.

DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE.

Le chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol, grâce à sa fonction amine, peut être dosé de multiples façons. Tandis que G. VALETTE (214) et L. BESSOT (18) le dosent gravimétriquement sous forme de silicotungstate, d'autres auteurs font appel à la titrimétrie. W. SHAW (189) préconise le titrage par le nitrite de sodium en milieu chlorhydrique; J. ABILDGAARD et S. CHOU (2) ont recours à une méthode acidimétrique.



Nombreuses sont les méthodes fondées sur la propriété que possède la procaine d'être diazotable, et, sous cette forme, copulable avec un phénol en milieu alcalin : naphthol (L. EKKERT) (64), thiocol (P. CHERAMY) (42), thymol, ou une amine en milieu acide : alpha-naphtyl-amine (DELSSNER) (52), naphtyl-diéthyl-propylène-diamine (J. RAVASSE et R. HAZARD) (165), (R. HAZARD) (97), (D. GRAUBARD et coll.) (85), ou ammoniacque (E. RIEGEL et J. WILLIAMS) (182).

La nécessité de faire des dosages en série sur des prises d'essai restreintes nous a incitée à chercher quelle réaction pourrait être utilisée à des fins photocolorimétriques.

La colorimétrie en lumière sélectionnée a permis en effet d'accroître considérablement la sensibilité et la précision des dosages biologiques, à condition toutefois de se placer dans les conditions expérimentales les meilleures comme le rappelle H. RENAULT (179-180) concernant :

- 1° le choix de l'appareil de mesure,
- 2° le choix de la réaction colorée,
- 3° le choix de la radiation monochromatique ou de l'écran convenable,
- 4° les limites de concentration qu'il ne faut pas dépasser.

Les photomètres et électrophotomètres sont très nombreux.

Notre choix s'est fixé sur le photomètre de J. LAGAILLARDE (181), photomètre optique à vision directe fondé sur l'égénéralisation de deux faisceaux lumineux au travers d'un cube de Lummer. Ces faisceaux sont obtenus par division d'un pinceau monochromatique par une lame à faces parallèles. L'un des faisceaux, fixe, sert de tare; l'autre faisceau rencontre successivement un contre-coin, un coin optique et la cuve à analyse de quelques millimètres qui contient le liquide coloré.

Nous avons personnellement une certaine expérience de cet appareil qui est peut-être moins précis que certains électrophotomètres généralement utilisés mais auquel nous reconnaissons de grandes qualités de simplicité et d'exactitude.

CHOIX DE LA REACTION. - A. FIEYRE avait utilisé la réaction de P. CHERAMY pour doser colorimétriquement la procaine; il constatait que le dosage était possible pour des concentrations allant de quelques milligrammes à 0.25 g p.100 mais que la coloration obtenue n'était stable que quelques heures, d'où la nécessité de refaire une gamme d'étalonnage lors de chaque dosage.

Nous avons essayé d'évaluer la coloration au photomètre, ce qui aurait permis d'établir une courbe d'étalonnage de référence, mais le dosage photométrique s'est révélé impossible du fait de l'altérabilité du réactif au thioool qui provoque d'un jour à l'autre des modifications de la densité optique et surtout parce qu'il n'existe aucun écran convenable pour l'étude de la coloration obtenue.

Nos essais ont été tout aussi infructueux en ce qui concerne l'application à la photométrie des réactions de diazotation et de copulation avec le β naphtol ou l'ammoniaque.

Nous avons eu recours à l' α naphtyl-diéthyl-propylène-diamine, comme réactif copulant, réactif de MARSEALL pour les sulfamides (H. RENAULT et J. LAGAILLARDE) (181) préconisé par J. RAVASSE et R. HAZARD (165) pour le dosage de la procaine.

Ayant vérifié que la coloration rose obtenue, parfaitement lisible avec l'écran vert WRATTEN 74, obéissait aux lois de BEER-LAMBERT dans une assez grande marge de concentrations, nous avons adopté cette réaction pour nos dosages.

- PRINCIPE. - On diazote d'abord la fonction amine par le nitrite de sodium en milieu acide, après élimination de l'excès de nitrite par le sulfamate d'ammonium on copule le diazoïque formé avec l' α naphtyl-diéthyl-propylène-diamine. L'azoïque coloré obtenu est dosable photométriquement.

- REACTIFS. - Solution aqueuse d'acide trichloracétique à 15 p.100
Solution aqueuse de nitrite de sodium à 0,10 p.100
(Ce dernier réactif doit être renouvelé toutes les semaines)
Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium à 0,50 p.100
Solution aqueuse d' α naphtyl-diéthyl-propylène-diamine à 0,10 p.100
(Ce réactif doit être conservé en flacon bien bouché et renouvelé tous les quinze jours).

MODE OPERATOIRE. - Dans un tube à essai, mesurer successivement :

Solution de chlorhydrate de procaine	1 ml
Solution d'acide trichloracétique	2 ml
Eau distillée	7 ml

Ajouter :

Solution de nitrite de sodium	1 ml
-------------------------------	------

Mélanger et laisser en contact 5 minutes puis :

Solution de sulfamate d'ammonium	1 ml
----------------------------------	------

Mélanger et laisser en contact 5 minutes puis :

Solution d' α naphtyl-éthyl-propylène-diamine	1 ml
--	------

Agiter.

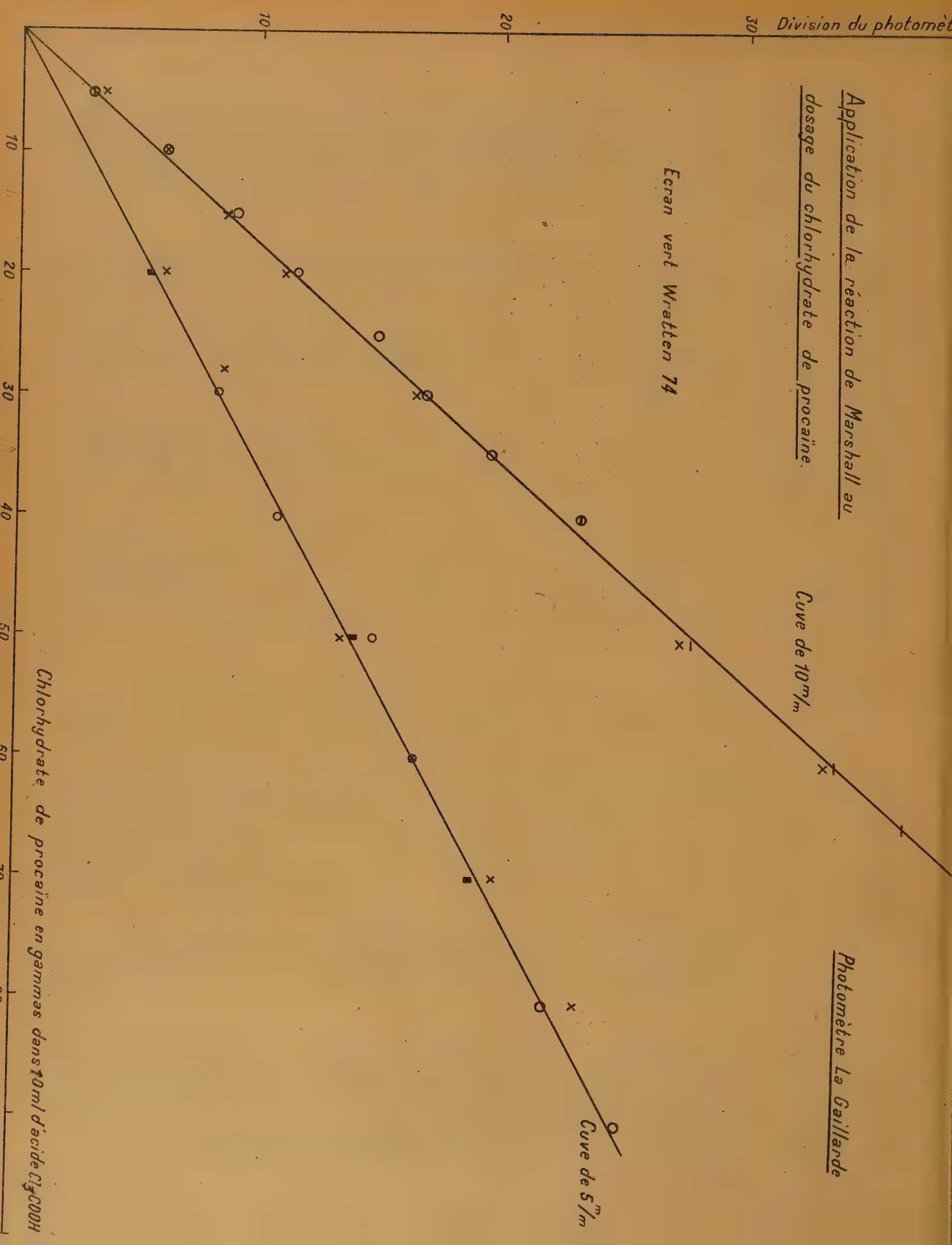
Application de la réaction de Marshall au dosage du chlorhydrate de procaine.

Photomètre La Gaillarde

Écran vert Wratten 74

Cuve de 10^m/m

Cuve de 5^m/m



Chlorhydrate de procaine en gammas dans 10ml d'acide Cl₃COOH

Il se développe une coloration rose d'autant plus intense que la solution de procaine est plus concentrée.

Lire au photomètre dans un délai compris entre 3 et 15 minutes en utilisant l'écran vert W. 74 et la cuve de 10 mm. Soit n divisions.

Déterminer le zéro de l'appareil à l'aide de la même cuve pleine d'eau. Soit n' divisions.

Faire la différence algébrique ($n - n'$) et se reporter à la courbe qui donne la concentration en chlorhydrate de procaine en microgrammes dans les 10 ml de solution trichloracétique.

ETALONNAGE. - Il a été réalisé à partir d'une solution mère de chlorhydrate de procaine à 1 g par litre.

On prépare ensuite une solution à 1 milligramme p.100 ml par dilution de la solution mère au centième; 1 ml = 10 gammas.

On prépare avec cette solution une série de tubes contenant :

Solution de chlorhydrate de procaine à 10 gammas p.litre

0,5 ml - 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 3,5 - 4 - 5 - 5,5 - 6 - 6,5 - 7 ml

Solution d'acide trichloracétique 2 ml

Eau distillée qsp 10 ml

Sur chacun des tubes on pratique la réaction de MARSHALL comme il est indiqué plus haut.

La courbe d'étalonnage est une droite passant par l'origine.

Si l'on part d'une solution plus concentrée, on peut prolonger la courbe jusqu'au point correspondant à 150 gammas de chlorhydrate de procaine. C'est dire que l'intensité d'absorption est proportionnelle à la concentration dans les limites de 5 à 150 gammas. Tout dosage dans cette marge de concentration est possible.

Il est bien évident que les autres électrophotomètres généralement utilisés dans les laboratoires (MEUNIER, BONNET-MAURY...etc.) peuvent servir à ce dosage après étalonnage convenable.

APPLICATION DE LA REACTION DE MARSHALL A L'ETUDE DU PASSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE A TRAVERS LA CELLOPHANE

Toutes autres conditions expérimentales étant déterminées, il convenait de connaître le volume à prélever dans chaque tube de dialyse, en fonction de la concentration de départ et en fonction du temps écoulé depuis le début de la dialyse.

Un premier essai de dialyse d'une solution de chlorhydrate de procaine titrant 0,50 p.100 a révélé approximativement la quantité d'anesthésique passé de D en G.

En 1 heure : 6,5 mg; en 2 heures : 16,5 mg; en 3 heures : 20,5 mg;
en 6 heures : 62 mg.

Pour la précision du dosage, la réaction de MARSHALL doit être effectuée sur une quantité de chlorhydrate de procaine comprise entre 5 et 100 gammas. Après la 1ère heure, les tubes G renfermant chacun 6 mg, la concentration est de 120 gammas/ml; une simple dilution au 1/10 permet de doser 12 gammas. Après la 6ème heure, la concentration est 10 fois plus élevée et nécessite une dilution plus poussée, au 1/25 par exemple.

Les prélèvements effectués dans la partie gauche après des temps de dialyse déterminés ont toujours été de 1 ml, ce qui avait l'avantage de n'apporter qu'une erreur négligeable par variation de pression hydrostatique de part et d'autre de la membrane.

Les prélèvements effectués après 1, 2 et 3 heures de dialyse ont été dilués au 1/10 et celui effectué à la 5ème heure au 1/20. La réaction de MARSHALL était ensuite appliquée à 1 millilitre de chaque dilution.

Nous avons étudié en premier lieu, par deux expériences prolongées, le passage du chlorhydrate de procaine contenu dans 50 ml d'une solution à 0,50 p.100, c'est-à-dire 250 mg. Nous avons constaté que les résultats, s'ils variaient très légèrement d'une expérience à l'autre, en raison de la non-identité rigoureuse des tubes, sont très voisins dans une même série d'expériences qui comprend quatre essais simultanés.

HEURE des PRELEVEMENTS	QUANTITE de CHLORHYDRATE de PARA-AMINO BENZOYL-DIETHYL-AMINO-ETHANOL en milligrammes			
	Tube G ₁	Tube G ₂	Tube G ₃	Tube G ₄
1 h.	9	9	8	9
2 -	19	19	16	17
3 -	26	28	24	24
5 -	40	42	36	37
10 -	85	81	74	81
=====				
1 h.	9	8	10	9
2 -	16	14	19	17
3 -	22	21	29	25
5 -	35	34	39	37
10 -	73	70	69	68

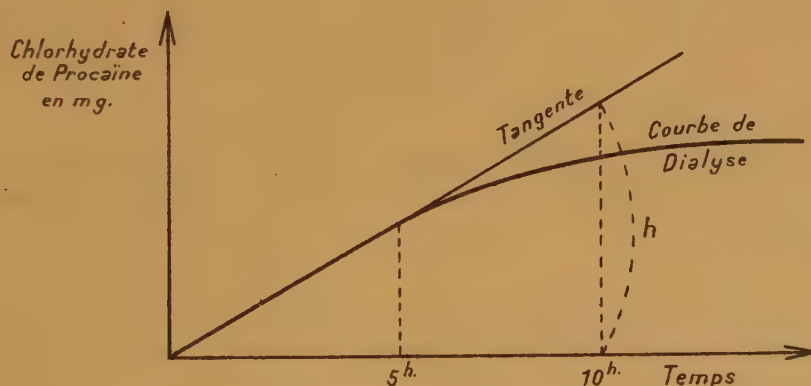
Ces constatations confirment la nécessité de ne comparer que les résultats d'expériences faites simultanément; tous les essais constituant un groupe doivent être effectués en même temps, au même endroit, avec les mêmes matériaux, de telle sorte que soit éliminée la plus grande partie des erreurs dues à l'influence des conditions extérieures, notamment la température.

La représentation graphique de la dialyse des anesthésiques locaux conduit à une courbe d'allure parabolique dont V. KOSTITZIN (124) a fait l'étude mathématique.

En ce qui nous concerne, nous avons porté en ordonnées la quantité, exprimée en milligrammes, de chlorhydrate de procaine présent dans les tubes G au moment du prélèvement et en abscisses les temps de dialyse. Les points définis par ces deux coordonnées aux temps 1, 2, 3 et 5 heures sont sur une droite passant par l'origine. Cette droite peut être considérée comme la tangente à la courbe de dialyse.

C'est arbitrairement que, prolongeant cette droite jusqu'à la verticale d'abscisses 10 h, nous évaluons sur le graphique la valeur de l'ordonnée qui permet d'obtenir la pente de la tangente à la courbe de dialyse.

Toute influence sur la dialyse elle-même aura obligatoirement une répercussion sur cette pente et nous aurons ainsi le moyen d'évaluer quantitativement cette influence.



INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LA REACTION DE MARSHALL

APPLIQUEE AU DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAÏNE.

Le dosage du chlorhydrate de procaine étant précisé, il fallait vérifier que la présence des divers mouillants n'avait pas de répercussion sur la réaction de dosage. En effet, si le mouillant inhibait la réaction, on pourrait conclure à tort à une inhibition de la dialyse tandis que si le mouillant donnait la réaction de MARSHALL, on pourrait croire à un excès de chlorhydrate de procaine en G.

Aussi avons-nous étudié dans un premier temps la réaction de MARS-

HALL appliquée aux seuls mouillants. La réaction a été négative dans tous les cas.

Nous avons ensuite dosé des quantités connues de chlorhydrate de procaine en présence des mêmes mouillants. Ils se sont pour la plupart révélés indifférents, sauf le lauryl-sulfaté de sodium qui, à la concentration de 1 p.100, inhibe entièrement l'apparition de la coloration rose.

Nous avons alors étudié le comportement de la réaction de MARSHALL appliquée à la procaine en présence de lauryl-sulfate de sodium à différentes concentrations et nous avons pu constater que le dosage de la procaine est valable en présence de 0,050 mg de mouillant dans le tube de réaction. Si nous nous reportons aux conditions du dosage de la procaine dialysée à la 5ème heure, cette quantité de mouillant correspond à une concentration de 0,10 p.100 dans le tube de dialyse. La question est de savoir si après 5 heures de dialyse, le lauryl-sulfate de sodium, placé dans les tubes D à la concentration 1 p.100, traverse la cellophane pour atteindre cette concentration critique de 0,10 p.100 en G. Le dosage du lauryl-sulfate n'exigeant pas une précision trop grande pour nos essais, nous avons pensé qu'une mesure de tension superficielle au compte-gouttes-pipette de DUCLAUX (60) suffisait pour apprécier les différentes concentrations en ce mouillant.

Or, une dialyse de 5 heures, ayant été effectuée en présence de 0,10 - 0,50 et 1 p.100 de LrS, nous n'avons observé dans les tubes G aucune modification de la tension superficielle : seul G₃ opposé à D₃ (qui a reçu 1 p.100 de LrS) contient un liquide qui, à la cinquième heure présente une tension superficielle de 70,4 dynes par centimètre, correspondant, d'après la formule de TATE dont nous reparlerons plus loin (page 100), à une concentration en LrS inférieure à 0,01 p.100.

La réaction de MARSHALL peut donc être appliquée au dosage du chlorhydrate de procaine dialysé en présence de n'importe lequel des six Mouillants étudiés.

1. - INFLUENCE DU LAURYL-SULFATE DE SODIUM

Les tableaux ci-dessous montrent la très nette action inhibitrice du lauryl-sulfate de sodium sur la dialyse du chlorhydrate de procaine.

Faut-il incriminer le Mouillant seul ou les modifications du pH résultant de sa présence ? Nous avons rappelé au début de ce chapitre les travaux concernant l'influence du pH sur la perméabilité des membranes : en particulier J. REGNIER, A. QUEVAUVILLER et A. FIEYRE (176), étudiant la dialyse du chlorhydrate de procaine à différents pH, constataient une nette diminution de la quantité ayant traversé la membrane aux pH très acides 2 et 3 alors que dans la gamme des pH de 4 à 8 le passage était sensiblement le même. Aussi avons-nous étudié le pH des solutions du chlorhydrate de procaine additionnées de lauryl-sulfate de sodium. La solution aqueuse à 0,50 p.100 de chlorhydrate de procaine a un pH de 5,6; l'addition de 1 p.100 de LrS amène ce pH à 5,2.

[illegible]

Quantités en :		Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100			
milligrammes :		additionnées des quantités suivantes de Lauryl-sulfate de sodium			
ayant pas :					
sé en G :		0	0,10 p.100	0,20 p.100	0,50 p.100
après :					
1 h :	4,5 4 mg	4 mg	3	4 mg	2 mg
2 -	7 6	5	5	4	2,5
3 -	10 9	8	7	7	3
5 -	22 18	17	11	14	7
Moyenne	20	17	12,5		7

Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 additionnées de LRS à différentes concentrations	
0	0,20 p.100
1 h	2 mg
2 -	3 -
3 -	4 -
5 -	6 -
	1 mg
	1 -
	1 -
	1,5 mg

:	:	:	:
:	Quantités en	Solutions de Chlorhydrate de procaine à 0,05	:
:	milligrammes	p.100 additionnées de Lr.S	:
:	ayant passé		:
:	en G après	0 : 0,05 p.100	:
:		-----	:
:			:
:	1 h	0,05 mg	0,25 mg
:	2 -	1	0,40 -
:	3 -	1,3	0,60 -
:	5 -	1,5	0,90 -
:			

Pour des concentrations plus faibles en LrS le liquide obtenu est trouble et nécessite l'addition de soude pour se clarifier. Cette alcalinisation obligatoire conduit à un pH de 7,8 sans importance comme nous venons de le signaler.

Les variations du pH ne pouvant être incriminées pour expliquer la diminution du passage du chlorhydrate de procaine, c'est donc bien à une propriété particulière de la molécule de lauryl-sulfate de sodium que l'on doit la diminution de la vitesse de dialyse.

L'inhibition calculée en pourcentage au moyen des tangentes aux courbes de dialyse donne les valeurs suivantes :

Concentration en LrS	Inhibition %
0,05 p.100	22
0,10 "	41
0,20 "	58
0,25 "	65
0,40 "	75
0,50 "	80
1. "	87

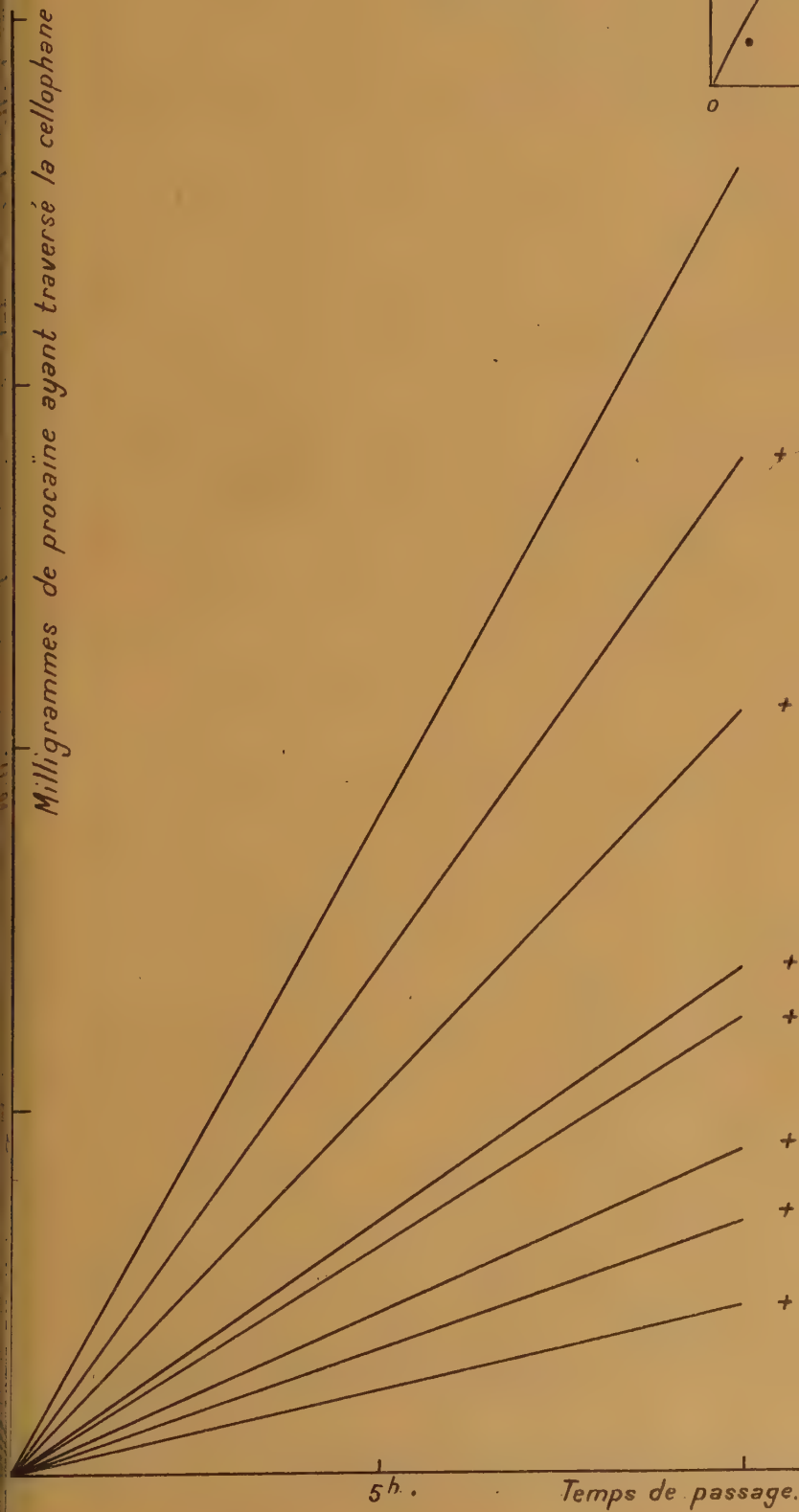
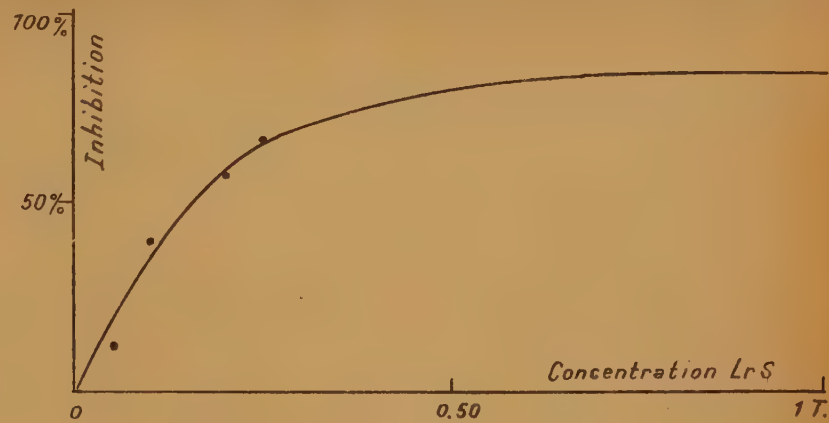
On voit que l'inhibition est proportionnelle à la concentration en LrS. De plus, si nous changeons le titre de la solution de chlorhydrate de procaine, nous retrouvons pour une même concentration en LrS des pourcentages d'inhibition identiques, comme en témoignent les résultats suivants :

Dialyse d'une solution de procaine à 0,25 p.100

0,10 p.100 de LrS	inhibent 39 %
0,20 " "	" 56 -
0,50 " "	" 79

EN CONCLUSION. Le lauryl-sulfate de sodium diminue de façon très marquée le passage de la procaine à travers la cellophane et ce, d'autant plus qu'il se trouve à une concentration plus élevée dans le liquide à dialyser, la concentration en procaine n'ayant, elle, aucune influence.

Passage du chlorhydrate de procaïne 0.50 p.100 en présence de Lauryl/Sulfate de sodium.



Chlorhydrate de procaïne seul 0.50 p.100.

+ LrS 0.05 p.100

+ LrS 0.10 p.100

+ LrS 0.20 p.100

+ LrS 0.25 p.100

+ LrS 0.40 p.100

+ LrS 0.50 p.100

+ LrS 1 p.100

5 h.

Temps de passage.

2. - INFLUENCE DE L'ULTRAVION

Quantités en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100				
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes d'Ultravon				
ayant passé :	dans le tube D				
en G :					
après :	0	: 0,01 p.100	: 0,05 p.100	: 0,10 p.100	: 0,25 p.100
1 h.	5,5 mg	: 9 mg	: 4,75 mg	: 4 mg	: 4,25 mg
2 -	10	: 15	: 9,5	: 8	: 7
3 -	14	: 17	: 13	: 10	: 11
5 -	22	: 28	: 21	: 17,5	:
	<u>dialyse accélérée</u>		:	:	:
		:	6,6 %	: 20 %	: 22 %
		:	<u>i n h i b i t i o n</u>		

Quantités en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,125 p.100		
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes d'Ultravon		
ayant passé :	dans le tube D		
en G :			
après :	0	: 0,25 p.100	: 0,50 p.100
1 h.	6 mg	: 2,5 mg	: 2 mg
2 -	9	: 4	: 3
3 -	12	: 6	: 5
5 -	17	: 9	: 7,5
	<u>inhibition</u>	37 %	53 %

Quantités en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100		
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes d'Ultravon		
ayant passé :	dans le tube D		
en G :			
après :	0	: 0,25 p.100	: 0,50 p.100
1 h.	9,5 mg	: 11 mg	: 8 mg
2 -	16	: 17	: 12
4 -	29	: 31	: 24
	<u>dialyse accélérée</u>		: 18% d' <u>inhibition</u>

CONCLUSION : L'Ultr on diminue la vitesse de passage de la procaine à travers la cellophane mais de façon beaucoup moins nette que ne le fait le lauryl-sulfate de sodium.

D'autre part, l'inhibition de la dialyse se fait au mieux pour certains rapports "mouillant-anesthésique".

Notons enfin l'existence de dialyses accélérées dans certaines conditions.

3. - INFLUENCE DU TWEEN 20

Quantité en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100			
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes de Tween 20			
ayant passé :	dans le tube D			
en G :				
après :	0	10 %	20 %	30 %
5 heures :	40 mg	25 mg	14 mg	11 mg

Quantité en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100			
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes de Tween 20			
ayant passé :	dans le Tube D			
en G :				
après :	0	5 %	10 %	20 %
1 heure :	12,5 mg	7 mg	6 mg	6,5 mg
2 - :	15	14	12	11
3 - :	31	22	18	19
5 - :	40	29	23	25

Quantité en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100	
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes de Tween 20	
ayant passé :	dans le Tube D	
en G :		
après :	0	10 %
1 heure :	12 mg	10 mg
2 - :	15	10
3 - :	16	11
5 - :	28	20

Quantité en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100	
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes de Tween 20	
ayant passé :	dans le Tube D	
en G :		
après :	0	10 %
1 heure :	7 mg	7,5 mg
2 - :	7	7
3 - :	9	8
5 - :	13	13

Les tableaux ci-dessus montrent l'action inhibitrice du Tween 20 sur la dialyse du chlorhydrate de procaine. L'inhibition, calculée en pourcentage au moyen des tangentes aux courbes de dialyse, donne les valeurs suivantes :

Concentration en Tween 20	Inhibition % de la dialyse du chlorhydrate de procaine 0,50 p.100
5 p. 100	18 %
10 -	33 %
20 -	62 %
30 -	70 %

Ces valeurs ne sauraient être rigoureuses car les phénomènes siégeant au niveau de la membrane de cellophane sont complexes du fait de la viscosité du Tween; pour des concentrations suffisamment élevées en ce mouillant, un appel d'eau de G vers D semble se réaliser, contribuant ainsi à concentrer le liquide de G en contrecarrant l'effet inhibiteur du Tween sur la dialyse.

CONCLUSION. - Le Tween 20 freine la dialyse du chlorhydrate de procaine à travers la cellophane d'autant plus qu'il se trouve à une concentration plus élevée dans le bac de dialyse.

Son action est néanmoins beaucoup moins marquée que celle du lauryl sulfate de sodium.

4. - INFLUENCE DU TWEEN 80

Quantité en milligrammes ayant passé en G après	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100 additionnée des quantités suivantes de Tween 80 dans le Tube D			
	0	2,5 %	10 %	20 %
1 heure	13 mg	10 mg	9,5 mg	7 mg
2 -	23	18	18	16
3 -	29	26,5	24	20
5 -	42	41	32	33
	inhibition	2 %	20 %	22 %

Quantité en :	Solution de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100			
milligrammes :	additionnée des quantités suivantes de Tween 80			
ayant passé :	dans le Tube D			
en G :				
après :	0	20 %	28 %	50 %
1 heure :		3 mg	3,5 mg	3,5 mg
2 - :		6	6,5	4
3 - :		8	7,5	6
5 - :	18 mg	10	10,5	9
inhibition :	=	25 %	38 %	50 %

CONCLUSION.

Ici encore nous avons constaté une diminution du passage du chlorhydrate de procaine. L'action du Tween 80 sur la dialyse de la procaine semble plus complexe que celle du Tween 20; peut-être faut-il incriminer la viscosité plus élevée du produit.

5. - INFLUENCE DU CETHEXONIUM

Quantité en :	Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100			
milligrammes :	additionnées des quantités suivantes de Céthexonium			
ayant passé :	dans le Tube D			
en G :				
après :	0	0,20 p.100	1 p.100	2 p.100
1 heure :	11,5 mg			3,5
2 - :	20 -	12	8	8
3 - :	29 -	21	15	16
5 - :	42 -	31,5	25	22

L'examen des résultats groupés dans le tableau ci-dessus conduit à la conclusion suivante : le Céthexonium diminue la vitesse de passage du chlorhydrate de procaine à travers la cellophane et ceci, de façon d'autant plus marquée qu'il se trouve à une concentration plus élevée dans le bac de dialyse.

A l'opposé du lauryl-sulfate de sodium le Céthexonium exige pour obtenir des solutions claires de certaines concentrations l'addition d'un acide.

Concentration en Céthexonium	Inhibition % de la dialyse
0,20 p.100	26 p.100
1. -	44 -
2 -	50 -

Les variations consécutives du pH de ces diverses solutions peuvent-elles expliquer ces différences ? Pour nous en rendre compte nous avons effectué les mesures de pH des solutions de Céthexonium destinées à la dialyse et nous avons trouvé les valeurs suivantes :

La solution de Céthexonium à 0,20 p.100 a un pH	= 6
" " " à 1 p.100	" = 5,2
" " " à 2 p.100	" = 5,2

Ces différences de pH ne peuvent en aucun cas être incriminées pour expliquer la diminution de passage du chlorhydrate de procaine.

6. - INFLUENCE DU B.D.A.

Quantité en milligrammes : ayant passé :	Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,25 p.100 additionnées des quantités suivantes de B.D.A. dans le Tube D	
en G	0	10^{-6} (0,0001 p.100)
après		
1 heure	4 mg	4 mg
2 -	9,3	9,5
3 -	12,5	11,5
5 -	22	19
Inhibition	=	9 %

Quantité en milligrammes : ayant passé :	Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,10 p.100 additionnées des quantités suivantes de B.D.A. dans le Tube D		
en G	0	0,10 p.100	0,20 p.100
après			
1 heure	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
2 -	5,4 -	4,9 -	6 -
3 -	8,6 -	7,7 -	9 -
4 -	15 -	10,3 -	11,3 -
Inhibition	=	25 %	21 %

: Quantité en:	Solutions de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100 :			:
: milligrammes:	additionnées des quantités suivantes de B.D.A. :			:
: ayant passé:	dans le Tube D :			:
: en G :				:
: après :	0 :	0,50 p.100 :	1 p.100 :	:
: 1 heure :	9 mg :	4,5 mg :	6,5 mg :	:
: 2 - :	17 :	9 :	14 :	:
: 3 - :	20 :	13 :	19 :	:
: 5 - :	34 :	23,5 :	28 :	:
: :	:	:	:	:
: :	Inhibition =	36 %	16 %	:
: :	:	:	:	:

Remarque : Au cours de la dialyse, on constate le passage du B.D.A. à travers la cellophane comme le témoignent nos mesures stalagmométriques effectuées sur les liquides du tube G :

Après 5 heures de dialyse contre 0,10 % de B.D.A. =	70,4 dynes/cm
0,20 % " =	64,3 "
0,50 % " =	52,5 "
1. % " =	46,2 "

Le B.D.A. diminue la vitesse de passage à travers la cellophane.

L'inhibition de la dialyse n'obéit pas à une loi simple : en effet, au premier abord il semble que plus on ajoute de mouillant dans le tube D, plus la dialyse est freinée mais d'autre part le mouillant lui-même a tendance à dialyser pour son propre compte au travers de la cellophane de sorte que la gêne portée à la dialyse se trouve contre-balancée par un phénomène agissant en sens contraire.

Néanmoins, on peut affirmer d'un point de vue qualitatif que le B.D.A. lui aussi diminue la vitesse de passage de la procaine à travers la cellophane.

CONCLUSIONS CONCERNANT L'INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LE PASSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE A TRAVERS LA CELLOPHANE

Dans le tableau suivant, nous groupons tous les résultats relatifs à l'influence des divers mouillants étudiés sur le passage du chlorhydrate de procaine au travers d'une membrane de cellophane, influence qui se manifeste toujours dans le même sens, à savoir une diminution de passage.

CONCLUSIONS CONCERNANT L'INFLUENCE DES MOUILLANTS

SUR LE PASSAGE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE A TRAVERS LA CELLOPHANE

Dans le tableau suivant nous groupons tous les résultats relatifs à l'influence des divers mouillants étudiés sur le passage du chlorhydrate de procaine au travers d'une membrane de cellophane, influence qui se manifeste toujours dans le même sens, à savoir une diminution de passage.

Mouillant	Concentration	Inhibition % du passage du chlorhydrate de procaine		
		0,50 p.100	0,25 p.100	0,10 p.100
TWEEN 20	5 p.100	18 %		
	10 "	33	28	
	20 "	62		
	30 "	70		
TWEEN 80	2,5 p.100	2		
	10 "	20		
	20 "	22	25	
	28 "		38	
	50 "		50	
LrS	0,05 p.100	22		
	0,10 "	41	39	
	0,20 "	58	56	
	0,25 "	65		
	0,40 "	75		
	0,50 "	80	79	
	1 "	87		
ULTRAVON	0,01 p.100	facilite dialyse		
	0,05 "		6,6 p.100	
	0,10 "		20 p.100	
	0,25 "	facilite dialyse	22 p.100	37 p.100
	0,50 "	inhibition 18%		53 p.100
CETHEXONIUM	0,20 p.100	26		
	1 "	44		
	2 "	50		
B.D.A.	1.10^{-6}		9	
	1.10^{-3}		25	
	0,2 p.100		21	
	0,5 "	36		
	1 "	16		

Le chlorhydrate de procaine passe généralement plus difficilement à travers la membrane quand il est additionné de mouillants. Suivant les différents produits mouillants le passage est plus ou moins ralenti et si nous considérons les différents mouillants nous pouvons les classer par ordre d'activité décroissante :

LrS > Céthexonium > B.D.A. > Ultravon > Tween 20 > Tween 80

Les diverses actions pharmaco-dynamiques observées se traduisent sur le plan physico-chimique par une action unique, à savoir la diminution du passage du chlorhydrate de procaine sous l'influence des mouillants à travers la cellophane. Si cette diminution de passage n'explique peut-être pas complètement l'influence inhibitrice des Tweens sur l'anesthésie locale, du moins ne la contredit-elle pas. On conçoit assez aisément que toute substance ralentissant la perméation d'une drogue à travers une membrane inerte inhibe son action pharmaco-dynamique.

En ce qui concerne les autres mouillants nous ne notons a priori que des discordances : LrS, Ultravon, Céthexonium, B.D.A. exaltent à des degrés divers l'activité anesthésique du chlorhydrate de procaine mais exercent tous une action inhibitrice sur le passage de cet anesthésique à travers une membrane de cellophane.

En fait, en examinant les choses de plus près, on peut constater que l'Ultravon par exemple se comporte vis-à-vis de l'anesthésie locale et de la vitesse de passage de l'anesthésique à travers une substance inerte de façon analogue. Envisageant la dialyse on observe qu'il n'inhibe le passage de la procaine que lorsque certaines conditions de concentrations sont réalisées et surtout quand le rapport Mouillant/Anesthésique est le plus élevé possible. Or, dans le domaine de l'anesthésie, les doses faibles d'Ultravon se révèlent plus actives que les doses plus élevées. Dans ce cas particulier de l'Ultravon nous notons donc un certain parallélisme entre l'activité pharmaco-dynamique et l'influence sur la dialyse. Mais des discordances plus importantes sont à relever pour le LrS, le Céthexonium et le B.D.A. Ces corps empêchent puissamment la dialyse de la procaine et exaltent, paradoxalement semble-t-il, son activité in vivo.

Ces discordances montrent que le phénomène de la dialyse n'est pas le seul à intervenir dans la perméation des drogues au travers d'une membrane. Le fait que tous les mouillants sont inhibiteurs résulte peut-être de l'état colloïdal de leurs solutions. En effet, nous avons constaté que toutes les solutions aqueuses des divers mouillants présentent le phénomène de TYNDALL. Mais d'autres processus peuvent modifier la vitesse de perméation des drogues, notamment l'effet exercé sur le gonflement des membranes. Cette action pouvant, suivant les cas, diminuer ou augmenter la distance à parcourir. Rappelons que J. REGNIER et R. DAVID (170) ont notamment constaté que les différents sels de procaine s'échelonnent selon leur activité comme la série trouvée par F. HOFMEISTER (104) pour le gonflement de la gélatine par les sels de sodium correspondants. Il est donc possible que ce phénomène puisse faire comprendre les différences d'action des mouillants étudiés. C'est lui que nous allons examiner maintenant.

DEUXIEME CHAPITRE

INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LE GONFLEMENT DE LA GELATINE

Dans les processus de perméation des substances dissoutes à travers la membrane limitante, les phénomènes de gonflement ont une place importante. En effet O. RISSE (183) en 1926 attirait l'attention sur le fait que la perméabilité des membranes dépend de leur degré de gonflement. De nombreuses recherches ont été effectuées concernant l'étude du gonflement de gels divers en présence de solutions minérales et alcaloïdiques.

L'importance du pH, de la pression osmotique, de la charge électrique, de la lyotropie des ions mis au contact de la membrane a été envisagée par de nombreux chercheurs.

En 1928, ANSELMINO a montré le rôle important que joue la longueur plus ou moins grande du parcours, celui-ci se trouve augmenté en effet par l'accroissement en épaisseur que produit le gonflement de la membrane.

Dans le domaine pharmaco-dynamique, citons les travaux de J. ABELIN (1) qui, étudiant les variations de la tension superficielle de la phényl-éthylamine et de ses sels en regard des différents gonflements de la gélatine produits par ces solutions, admet un parallélisme absolu entre la tension superficielle des substances narcotiques et le gonflement qu'elles provoquent sur la gélatine.

Ces faits admis par les uns (E. KNOEVENAGEL) (120), J. TRAUBE) (204) (R. HOBER) (103) ont été contestés par d'autres dont KOPACZEWSKI (123). Etudiant le gonflement des gels en présence de solutions alcaloïdiques, J. REGNIER, A. QUEVAUVILLER, J. GUENIN (89) constatent que les bases anesthésiques locales favorisent d'autant plus le gonflement que leur concentration est plus grande et ceci différemment selon l'acide qui les salifie.

Parmi les substrats variés sur lesquels de nombreux chercheurs ont travaillé : colloïdes protéïdiques, laminaires, muscles, nerfs (voir la thèse de J. GUENIN (89) qui donne une bibliographie complète de cette question) la gélatine paraît donner les résultats les plus sûrs en raison de son homogénéité, de la facilité relative avec laquelle on peut obtenir des prises de même poids et de même dimension. C'est pourquoi à la suite de A. QUEVAUVILLER (159) et J. GUENIN (89) nous avons choisi ce gel pour étudier l'action gonflante des solutions aqueuses de nos six mouillants.

Comme les auteurs précédents notre technique est calquée sur celle de W. OSTWALD (152); elle consiste à apprécier l'augmentation de poids d'un morceau de gélatine après immersion dans le liquide à étudier. Cette méthode très simple permet d'obtenir des résultats assez constants à condition toutefois d'observer des règles très strictes : 1 - opérer sur des parallélépipèdes de gélatine très voisins en poids et en volume; 2 - réaliser une immersion complète dans des récipients de taille suffisante pour permettre un gonflement dans toutes les directions; 3 - vérifier la mobilité des échantillons

dans le bain au moyen d'un agitateur pour éviter qu'ils n'adhèrent à la paroi, ce qui conduirait à des résultats erronés; 4 - essuyer soigneusement les morceaux de gel à la sortie du liquide avec du papier filtre doux de façon à enlever tout liquide superficiel sans léser le gel; 5 - toujours opérer par comparaison afin de se mettre à l'abri des causes de variations extérieures à l'expérience (température notamment).

Notre gel de départ a été préparé avec une partie de gélatine en poudre et cinq parties d'eau distillée. Après prise en masse, des petits cubes, aussi semblables entre eux que possible, ont été découpés, pesés et introduits dans des cristallisoirs contenant le liquide. Le temps d'immersion a été fixé à 24 heures, ce qui permet un gonflement important mais respecte l'intégrité du cube de gélatine.

La mesure du gonflement est exprimée par l'augmentation de poids du gel rapportée à 100 grammes de substance initiale.

INFLUENCE DES MOUILLANTS

Nous avons fait gonfler les blocs de gélatine en présence d'une solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p. 100 additionnée des divers mouillants aux concentrations compatibles avec l'obtention de liqueurs limpide

:	:	:	:
:	EAU DISTILLÉE	GONFLEMENT p.100	= 57
:	:	:	:
:	Chlorhydrate de procaine	0,50 p.100	65
:	" " + Tween 20	1 p.100	55
:	" " + Tween 80	5 p.100	22
:	" " + LrS	1 p.100	89
:	" " + Ultravon	0,10 p.100	67,50
:	" " + Céthexonium	1 p.100	269
:	" " + B.D.A.	2,50 p.100	83
:	:	:	:

Dans ce premier essai comparatif de gonflement, les solutions n'étaient pas ajustées à un pH uniforme et ceci pour deux raisons :

- 1° Pour ne pas faire intervenir par addition d'acide ou de base des modifications de tension superficielle.
- 2° Parce que d'après les observations de J. GUENIN entre pH 4 et pH 7 les différences de gonflement sont minimales, en solution aqueuse tout au moins.

Dans le tableau suivant, nous donnons les pH de nos diverses solutions :

Eau :	Chlorhydrate :	+ LrS :	+ Céthexonium :	+ Tween 20 :	+ Tween 80 :	+ BDA :	+ Ultra :
de procaine :	1 p.100 :	1 p.100 :	1 p.100 :	5 p.100 :	2,5 % :	0,10 % :	
6 :	5,8 :	7,2 :	4,9 :	5,6 :	5,4 :	5,6 :	5,6 :

Néanmoins, l'action du pH sur le gonflement n'est pas simple et il ne faut pas la négliger a priori comme le montre le grand nombre de travaux parus sur la question. C'est ainsi que le minimum de gonflement qui caractérise le point isoélectrique n'est pas immuable; et G. REY (184) a montré que lorsqu'un gel est mis suffisamment longtemps au contact d'une solution les phénomènes se compliquent et varient selon la région du pH.

Aussi avons-nous étudié le gonflement de la gélatine quand on immerge le bloc dans une solution d'un mouillant dont le pH est modifié par addition d'acide chlorhydrique et de soude.

En milieu aqueux pur nous retrouvons les mêmes résultats que J. GUE-
NIN, à savoir de très faibles différences d'un pH à l'autre avec néanmoins un minimum de gonflement aux environs de pH 5.

En présence de mouillants nos résultats sont très différents.

Une solution de lauryl-sulfate de sodium à 0,50 p.100 a été addi-
tionn  e d'acide chlorhydrique ou de soude, de sorte que nous avons obtenu des
pH s'étageant de 5,4 à 9,4. Nous observons les gonflements suivants corres-
pondant aux différents pH :

pH =	5,4	6	8	9	9,4
Gonflement %	119	152	305	313	412

De même, le Céthexonium à 0,50 p.100 provoque des différences de
gonflement selon le pH :

pH =	1	4,4	6	8
Gonflement %	446	239	336	739

Ces quelques exemples montrent que le gonflement de la gélatine

en présence des mouillants est fortement influencé par le pH de la solution. Nous constatons toujours, comme en milieu aqueux pur, l'existence d'un minimum de gonflement au voisinage du point isoélectrique de la gélatine (4,7); mais les variations sont, ici, bien plus grandes. Aussi nous a-t-il paru indispensable, pour faire des comparaisons valables de l'action des différents mouillants sur le gonflement, de nous placer dans les mêmes conditions de pH et, pour ne pas avoir à ajouter des acides ou des bases qui pourraient perturber la réaction, nous avons été amenée à comparer entre elles des solutions de concentrations différentes.

MOUILLANT	TWEEN 20	TWEEN 80	LrS	ULTRAVON	B.D.A.	CETHEXONIUM	EAU
Concentration							
p.100	1	5	0,50	0,05	1,25	0,50	
Gonflement %	52	35	77	88	65	336	57
pH	5,6	5,4	5,4	5,8	5,6	6	6

Ainsi que le montrent les résultats ci-dessus, les mouillants peuvent se diviser en deux catégories, ceux qui augmentent le gonflement de la gélatine et ceux qui, au contraire, ne l'augmentent pas ou sont même susceptibles de le diminuer.

Dans le 2ème groupe entrent le Tween 20 et le Tween 80.

Les autres mouillants se caractérisent par une action gonflante plus ou moins marquée.

Devant ces résultats divergents, nous avons étudié le devenir du gonflement de la gélatine en présence de concentrations différentes en divers mouillants.

I. - TWEEN 20. (Solutions à pH 5,6).

CONCENTRATION en Tween 20	GONFLEMENT (Eau = + 58)
1 p.100	" + 52 p.100
2	" + 45
3,5	" + 34
5	" + 23
10	" + 8
13,3	" - 4,5
13,8	" - 9
20	" - 24
30	" - 39
35	" - 58,5

Le gonflement de la gélatine diminue de plus en plus quand celle-ci est placée au contact de solutions plus concentrées en Tween 20.

A partir de la concentration 13 p.100 nous assistons à un phénomène inverse du gonflement : le bloc de gélatine diminue de poids et de volume. Il se rétracte; l'imbibition s'est transformée en désimbibition.

2. - TWEEN 80 (Solutions à pH 5,4).

CONCENTRATION	GONFLEMENT = + 57 dans
en Tween 80	l'eau
5 p.100	+ 35 p.100
10 "	+ 19
15 "	- 32
20 "	- 39
30 "	- 50

Les deux Tweens empêchent le gonflement de la gélatine immergée dans une solution aqueuse, et ceci en fonction directe de leur concentration.

Les autres mouillants n'ont pu être étudiés sur une aussi grande échelle de concentrations à cause du pH. Néanmoins nous avons pu constater que le lauryl-sulfate de sodium augmente le gonflement de la gélatine toujours à peu près de la même façon, quelle que soit la concentration, lorsque celle-ci est supérieure à 0,50 p.100; en effet les différences constatées alors ne dépassent guère les erreurs de la méthode.

3. - LAURYL-SULFATE DE SODIUM

Concentration en	pH	Gonflement:	
Lauryl-sulfate de Na			au lieu
0,10 p.100	5,6	77 %	
0,50 -	5,4	119 %	de 54 %
0,75 -	5,2	167 %	
1 -	5	182 %	dans l'eau
2 -	4,8	171 %	
			bidistillée

4. - ULTRAVON (Solutions à pH 5,8)

L'Ultravon provoque une augmentation du gonflement en rapport avec sa concentration, mais qui atteint rapidement un maximum.

:	:	:
:	Concentration en Ultravon	Gonflement:
:	-----	-----
:	0	57 %
:	0,05 p.100	88 %
:	0,10 "	121 %
:	0,30 "	108 %
:	:	:

5. - CETHEXONIUM et B.D.A.

Quant aux mouillants cationiques, le Céthexonium se caractérise par un pouvoir gonflant très élevé (0,50 p.100 provoque un gonflement de 336 % au lieu de 57 % dans l'eau bidistillée) tandis que le B.D.A. provoque une augmentation progressive du gonflement selon qu'il se trouve à une concentration de plus en plus élevée jusqu'à un taux limite au delà duquel l'augmentation du gonflement diminue.

:	:	:
:	Concentration en B.D.A.	Gonflement :
:	-----	-----
:	0,50 p.100	102 %
:	1,25 "	65 %
:	2,50 "	151 %
:	5 "	161 %
:	10 "	141 %
:	15 "	81 %
:	:	:

CONCLUSION RELATIVE A L'INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LE GONFLEMENT DE LA GELATINE

Les essais que nous présentons ici ont été effectués pour essayer de comprendre, en s'appuyant sur les phénomènes d'imbibition si intimement liés à ceux de la perméabilité cellulaire, par quel mécanisme certains mouillants augmentent le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de procaine et par quel mécanisme certains autres (Tweens 20 et 80) agissent de façon inverse.

La gélatine gonfle en présence des Tweens beaucoup moins qu'en immersion dans l'eau pure et à plus forte raison dans les solutions de chlorhydrate de procaine. Pour une concentration suffisante on peut même assister à une rétraction du bloc de gélatine. Ici encore ce phénomène permet de comprendre l'action inhibitrice des Tweens sur l'anesthésie locale.

Par contre les autres mouillants favorisent le gonflement de la gélatine. En classant ces mouillants dans l'ordre de leur capacité de faire gonfler la gélatine (aux mêmes concentrations que celles qui ont été essayées sur l'animal), nous obtenons les séries suivantes :

Ultravon < LrS < Céthexonium < B.D.A.

Or, cette série correspond à celle que nous avons obtenue pour l'influence de ces agents tensio-actifs sur l'anesthésie locale de surface ou de conduction. Elle s'accorde d'ailleurs avec les constatations faites par J. REGNIER et ses élèves pour les différents sels de procaine. Par contre la série obtenue avec l'anesthésie d'infiltration n'est nullement parallèle au gonflement. En effet, si la concentration en mouillant est suffisante, on atteint dans ce dernier cas le maximum d'effet; les agents mouillants agissent ici en suivant la loi du tout ou rien. Il est toutefois possible de les classer selon l'intensité d'anesthésie qu'ils déterminent et l'on obtient alors la série :

Céthexonium > LrS > B.D.A. > Ultravon.

Ainsi les phénomènes de dialyse et de gonflement nous font comprendre l'effet inhibiteur des Tweens sur l'anesthésie locale. Le gonflement seul nous explique l'ordre d'activité enregistré avec les quatre autres mouillants tant pour l'anesthésie de surface que pour l'anesthésie de conduction. Par contre, en ce qui concerne l'anesthésie d'infiltration, si les phénomènes de gonflement font comprendre qualitativement le pouvoir inhibiteur ou exaltant de certains mouillants, ils n'expliquent pas quantitativement les différences d'activité.

Il faut croire que dans ce cas un autre phénomène physico-chimique intervient peut-être. Il est possible que la tension superficielle joue ici un rôle prépondérant.

C'est la raison pour laquelle nous allons maintenant examiner ce problème.

TROISIEME CHAPITRE

TENSION SUPERFICIELLE DES DIVERSES SOLUTIONS DE MOUILLANTS

Dès 1904, J. TRAUBE (204) remarquait dans les expériences sur l'osmose que les substances qui abaissent le plus la tension superficielle de l'eau pénètrent le plus rapidement dans la cellule. Cette observation servit de point de départ à la théorie que l'on peut résumer ainsi : "Plus une substance est tensio-active, moins elle adhère à l'eau car d'après le théorème de GIBBS, la force qui la pousse de la solution jusqu'à la surface est très grande. La pression qui correspond à la capacité d'attraction de la substance par l'eau a été appelée "pression d'adhésion". Plus elle sera petite, plus facilement la substance sortira de la solution et plus facilement cette substance sera dissoute ou adsorbée par une autre phase se trouvant au contact de la solution."

En 1878 E. DUCLAUX (60) avait déjà constaté qu'en faisant passer à travers un tube capillaire de l'huile ou des émulsions grossières de bile et d'huile, un volume déterminé d'huile s'écoule en 140 minutes tandis qu'un mélange d'huile et de bile (à 20 p.100 de bile) traverse le même espace en 23 minutes. Cette constatation expérimentale précédait les expériences de R. BRINKMANN et A. SZENT-GYORGYI (27) où des filtres de collodion, imperméables pour l'hémoglobine, devenaient perméables pour ce pigment en présence de substances tensio-actives. J. TRAUBE lui-même (206) complète ces essais et avec SIAR-HONG-WHANG (207) met en évidence l'importance de l'addition des substances tensio-actives ou pôlaires et montre tout l'intérêt de ces constatations pour expliquer la résorption des médicaments ainsi que le mécanisme de la narcose.

Mais l'augmentation de la perméabilité n'est pas générale. Un certain nombre de substances sont physiologiquement actives bien qu'elles modifient très peu la tension superficielle. (B. KAMIENSKI) (116). La théorie de la pression d'adhésion a été très combattue par différents auteurs: H. FÜHNER (73), G. JOACHIMOGLU (113), H. WINTERSTEIN (229). Aussi J. TRAUBE (205) modifia-t-il son hypothèse de pression d'adhésion pour la conception de tension d'interface. Le fait que des substances tensio-actives, de composition chimique très différente, provoquent sur des membranes de collodion une augmentation réversible de la perméabilité pour l'hémoglobine et que cette action est proportionnelle au degré de tensio-activité démontre que l'action de ces substances peut s'expliquer par une modification des forces d'interface qui jouent à l'intérieur des pores de la membrane.

Si l'on imagine un pore d'un rayon tel qu'il se trouve en raison de la tension superficielle de l'eau entièrement rempli de ce liquide, il est facile de comprendre que seules pénétreront dans ce pore et s'y accumuleront les substances qui peuvent vaincre la tension superficielle de l'eau. Au contraire les substances adsorbées ne pourront pas pénétrer à l'intérieur même si le diamètre des pores est bien plus grand que celui des particules des substances en question.

Malgré les discussions créées autour des conceptions de J. TRAUBE il n'est pas douteux que les phénomènes de tension superficielle jouent un rôle certain dans les processus de perméation à travers la couche limitante. En ce qui concerne les anesthésiques locaux et les spasmolytiques, il semble que la baisse de la tension superficielle, incapable de créer par elle-même l'activité pharmaco-dynamique, puisse permettre une meilleure utilisation de cette activité quand elle existe, sans doute par une fixation plus parfaite des substances considérées sur la cellule.

C'est la conclusion à laquelle ont été amenés J. REGNIER et R. DAVID (170), A. QUEVAUVILLER et S. GARCET (160) lorsqu'ils ont étudié la tension superficielle de solutions aqueuses de divers sels de procaine ou des chlorhydrates de certains dérivés de la papavérine. Pour nous faire une idée comparative de l'abaissement de la tension superficielle consécutive à l'addition des différents mouillants, nous avons repris la technique utilisée par J. REGNIER et R. DAVID, à savoir la méthode stalagmométrique au compte-gouttes pipette de DUCLAUX défendue par P. VERTADIER (218) et qui, sans être très précise, est suffisante pour comparer ces phénomènes physico-chimiques à des phénomènes biologiques.

Nous avons examiné des solutions des différents mouillants aux concentrations expérimentées sur l'animal et des solutions de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100 préparées avec de l'eau bidistillée de pH 5,8 dans des vases lavés au mélange sulfo-chromique puis convenablement rincés. Le compte-gouttes était également lavé dans les mêmes conditions et séché avant chaque détermination. Le même appareil nous a servi pour toutes nos mesures. Trois déterminations ont été faites par chaque solution. Nous avons ensuite appliqué la formule de TATE :

$$\alpha = \frac{N}{N'} \times d \times 74$$

- N - étant le nombre de gouttes d'un volume de 5 ml d'eau bidistillée;
 N' - le nombre de gouttes du même volume du liquide à étudier,
 d - la densité de ce liquide mesurée par la méthode pycnométrique;
 74 - la tension superficielle de l'eau généralement admise en dynes par centimètre à la température du laboratoire, 18 à 20°.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau ci-dessous :

MOUILLANT	CONCENTRATION p.100	TENSION SUPERFICIELLE en DYNES/CM	
		solvant = eau	solvant = solution de chlorhydrate de procaine à 0,50p.100
	50 p.100	32,7	
	25 "	38,8	37,1
	10 "	42,5	41,2
TWEEN 20	5 "	43	42
	1 "	44,4	
	0,5 "	47,1	
	0,25 "	47,6	
	0,1 "	51,8	46

MOUILLANT	CONCENTRATION p.100:	TENSION SUPERFICIELLE en DYNES/CM	
		solvant = eau	solvant = solution de chlorhydrate de procaine 0,50 p.100
TWEEN 80	20	43,9	45,4
	10	43,9	46,6
	5	45,0	46,4
	2,5	46,3	47,8
	2	47,1	
	1	47,7	50,3
	0,5	49,3	
	0,3	49,3	
	0,2	51,0	
	0,1	51,0	
	0,05	52,8	
LAURYL-SULFATE: DE SODIUM	0,02	56,9	
	0,01	61,6	
	1	36	33
	0,5	37	35
	0,25	38	32
ULTRAVON	0,20	40,8	
	0,10	48,5	34
	0,01	65	40
	1	64,30	
	0,50	59	60
CETHEXONIUM	0,25	64	70
	0,10	67	65
	0,05	74	
	1	29,80	
	0,50	34	34
	0,25	37	37
	0,10	40,80	
	0,025	44,8	
B.D.A.	0,02	44,8	45
	0,02	49	51
	0,01	67,2	
	0,004		
	1	31,4	29
B.D.A.	0,50	32,4	32
	0,25	34,5	35
	0,20	35,2	
	0,10	51,8	
	0,02	64,7	40
	0,01	67,5	64,3
	0,0001	74	

De l'examen de ces chiffres nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

La tension superficielle des solutions des différents mouillants est toujours très inférieure à celle de l'eau, mais à des degrés divers.

a) La tension superficielle d'une solution d'un mouillant est d'autant plus faible qu'il s'y trouve une concentration plus élevée.

b) Il existe de grandes différences entre les mouillants : les uns abaissent de façon très marquée la tension superficielle de l'eau dès qu'ils s'y trouvent à l'état de traces (Céthexonium), d'autres exigent des concentrations plus importantes (Tweens 20 et 80), en particulier l'Ultravon qui se singularise par une action très faible.

En ce qui concerne leur action sur la tension superficielle les mouillants que nous avons étudiés peuvent se ranger comme suit, par ordre d'action décroissante, si l'on compare les solutions à 1 p.100 :

Céthexonium > B.D.A. > LrS > Tween 20 > Tween 80 > Ultravon

et si les comparaisons portent sur les concentrations de 0,01 p.100 :

Céthexonium > Tweens > B.D.A. > LrS > Ultravon.

Ainsi les différences de concentration en mouillants ne paraissent jouer sur l'ordre obtenu que pour les Tweens, ceux-ci abaissant relativement plus la tension superficielle à dose plus faible. Pour les autres, l'ordre est le même aux diverses concentrations expérimentées.

L'étude de l'abaissement de la tension superficielle d'une solution de chlorhydrate de procaine à 0,50 p.100 conduit à des résultats différents. Nous observons en effet la série suivante pour les doses faibles de mouillants :

LrS > B.D.A. > Céthexonium > Tween 20 > Tween 80 > Ultravon.

Il est vraisemblable que tous les mouillants ne se comportent pas de même en présence de la solution alcaloïdique, les uns restant inertes comme les Tweens, le B.D.A., le Céthexonium, l'Ultravon, les autres comme le LrS entrant peut-être en combinaison. Rappelons qu'en ce qui concerne le LrS, cette hypothèse s'accorde avec les faits observés lors du dosage photométrique du chlorhydrate de procaine en présence de ce mouillant. En outre, nous avons pu isoler un lauryl-sulfate de procaine cristallisé et de point de fusion défini.

Quoiqu'il en soit, les séries obtenues pour la tension superficielle ne s'accordent pas avec celles obtenues en pharmacodynamie; mais le fait que l'Ultravon est régulièrement le moins tensio-actif dans le groupe des exaltants de l'anesthésie, nous apporte, à notre avis, l'explication de l'action apparemment paradoxale de ce mouillant vis-à-vis de l'anesthésie d'infiltration; l'Ultravon, rappelons-le, se montre le moins actif, dans ce cas particulier, de tous les Agents Mouillants favorisant cette anesthésie.

C O N C L U S I O N S

L'influence des mouillants sur l'activité biologique des diverses drogues, et notamment les antiseptiques, a fait l'objet de nombreux travaux. Mais il est un domaine où l'activité de ces agents mouillants paraît à priori devoir apporter des modifications intéressantes, c'est celui de l'anesthésie locale.

En effet, malgré la découverte d'anesthésiques locaux toujours plus nombreux, on n'a pas encore trouvé de produits fortement actifs et parfaitement inoffensifs. Aussi, une partie des efforts tentés dans ce domaine consiste-t-elle à chercher à exalter l'activité anesthésique de drogues peu toxiques sans influencer pour autant de façon notable leur toxicité. Diverses solutions ont été proposées pour apporter à ce problème une réponse favorable; nous les avons passées en revue.

Mais il a paru que, notamment en ce qui concerne l'anesthésie de surface, l'adjonction de mouillants pourrait amener à des constatations intéressantes. En outre l'étude de ce problème avec des corps judicieusement choisis et sur des anesthésies locales de types divers était susceptible d'apporter quelque éclaircissement non seulement sur le mode d'action d'un mouillant mais aussi sur les divers processus d'anesthésie locale.

C'est pourquoi, après avoir passé en revue les différents mouillants qui ont été proposés dans ces dernières années, nous avons retenu six produits caractéristiques appartenant aux trois groupes : non ioniques (Tween 20 et Tween 80), anioniques (LrS et Ultravon K), cationiques (Céthexonium et B.D.A.).

Après avoir vérifié que ces corps possédaient de réelles propriétés mouillantes nous avons envisagé successivement leur influence sur l'activité anesthésique locale de surface du chlorhydrate de cocaïne (cornée du Lapin), sur l'anesthésie locale d'infiltration du chlorhydrate de procaïne (bouton intra-dermique chez le Cobaye) et sur la baisse d'excitabilité des troncs nerveux moteurs sous l'influence du même anesthésique.

Pour essayer de comprendre les faits observés, nous avons ensuite envisagé un certain nombre de phénomènes physico-chimiques susceptibles de jouer un rôle. L'influence du pH étant éliminée puisque nous avons pris soin d'opérer à pH constant, nous avons envisagé les modifications de vitesse de dialyse au travers d'une membrane de cellophane, celles du gonflement de blocs de gélatine et l'influence sur la tension superficielle.

Nous allons résumer maintenant les résultats obtenus du double point de vue pharmacodynamique et physico-chimique. Nous essaierons ensuite, en les confrontant, de voir si les derniers peuvent jeter quelque lumière sur les phénomènes biologiques observés.

A) RESULTATS. PHARMACODYNAMIQUES

I. - INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE DE SURFACE.

Parmi les six mouillants étudiés, deux d'entre eux, le Tween 20 et le Tween 80, diminuent le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin et ceci à des concentrations diverses. Les quatre autres augmentent au contraire cette anesthésie selon des modalités très particulières à chacun : le Céthexonium ne produit qu'une exaltation très modérée du pouvoir anesthésique tandis que les anioniques se montrent des agents particulièrement efficaces : l'addition de doses minimales de ces corps se manifeste par une activité maximum immédiate. Le B.D.A. relativement peu actif aux faibles concentrations acquiert aux plus hautes concentrations une activité supérieure à celle observée pour les anioniques.

Il faut signaler également le fait que l'exaltation de l'anesthésie par le LrS et le B.D.A. varie selon les rapports moléculaires entre mouillants et anesthésiques.

II. - INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR L'ANESTHESIE D'INFILTRATION

Nous retrouvons avec l'anesthésie d'infiltration et le chlorhydrate de procaine les mêmes phénomènes que ceux observés avec l'anesthésie de surface. Comme sur la cornée du Lapin, le Tween 20 et le Tween 80 inhibent fortement l'activité de l'anesthésique local. Les mouillants anioniques et cationiques l'exaltent au contraire, mais selon des modalités différentes de celles observées sur la cornée. Inhibiteur à faible dose, le LrS se montre très actif si on l'utilise à des concentrations suffisamment fortes; on assiste alors à une potentialisation considérable entre sa très légère activité anesthésique propre et celle du chlorhydrate de procaine. L'Ultravon n'exalte l'action de l'anesthésique que si celui-ci est à une concentration suffisante. Nous retrouvons ainsi avec les anioniques un aspect du phénomène signalé par A. NASEEM (147) à savoir qu'il existe une concentration optimum de mouillant. Quant aux mouillants cationiques, ils augmentent régulièrement l'activité anesthésique d'infiltration comme l'anesthésie de surface.

III. - INFLUENCE DES MOUILLANTS

SUR L'ACTIVITE DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE SUR LES TRONCS NERVEUX.

Des six mouillants étudiés, deux seulement exaltent l'activité du chlorhydrate de procaine sur le nerf : ce sont les deux anioniques LrS et Ultravon, les quatre autres n'ayant que peu ou pas d'action.

La comparaison de l'influence des mouillants étudiés sur les divers

types d'anesthésie locale, nous permet de constater :

1° Une similitude d'action totale pour les anioniques; LrS et Ultravon augmentent le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin, celui du chlorhydrate de procaine sur le dos de Cobaye et sur le nerf sciatique isolé de la Grenouille.

2° Une similitude de l'influence des cationiques et des non ioniques sur l'anesthésie de conduction alors que ces deux catégories de mouillants diffèrent totalement dans leur action sur les anesthésies de surface et d'infiltration.

Les Tweens inhibent l'activité anesthésique de surface et d'infiltration; ils n'ont qu'une action faible, d'ailleurs de sens variable, sur le nerf isolé, le Tween 20 étant légèrement favorisant et le Tween 80 légèrement inhibiteur.

Les cationiques très actifs sur la cornée du Lapin et la peau du dos du Cobaye sont totalement inactifs au niveau du nerf.

B) RESULTATS PHYSICO-CHIMIQUES

I. - INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LA VITESSE DE PASSAGE

DU CHLORHYDRATE DE PROCAINE AU TRAVERS D'UN SEPTUM DE CELLOPHANE

Nous avons proposé une méthode photométrique de titrage de la procaine fondée sur la réaction de MARSHALL, ce qui nous a permis de faire des dosages en série sur des prises d'essai minimales tout en évitant de refaire des gammes d'étalonnage lors de chaque dosage.

Utilisant l'appareil mis au point par A. QUEVAUVILLER, nous avons constaté une diminution de la vitesse du passage de l'anesthésique local sous l'influence de tous les agents étudiés au travers d'une membrane de cellophane. Suivant les différents mouillants, le passage est plus ou moins ralenti, les agents mouillants pouvant être classés par ordre d'activité décroissante :

$\text{LrS} > \text{Céthexonium} > \text{B.D.A.} > \text{Ultravon} > \text{Tween 20} > \text{Tween 80}$

Si cette diminution de passage n'explique peut-être pas complètement l'influence inhibitrice des Tweens sur l'anesthésie locale, du moins ne la contredit-elle pas.

En ce qui concerne les autres mouillants nous ne notons a priori quedes discordances : LrS, Ultravon, Céthexonium, B.D.A., qui influencent favorablement à des degrés divers l'activité des anesthésiques locaux, inhibent tous le passage de la procaine au travers de la cellophane.

Ces discordances montrent une fois de plus que le phénomène de la

dialyse n'est pas le seul à intervenir dans la perméation des drogues à travers une membrane mais qu'il peut toutefois expliquer l'action inhibitrice de certains d'entre ces mouillants. Il n'est d'ailleurs pas surprenant que tous soient inhibiteurs car nous avons vérifié par le phénomène de TYNDALL que tous les mouillants étudiés se trouvent, en milieux aqueux, à l'état colloïdal.

II. - INFLUENCE DES MOUILLANTS

SUR LE GONFLEMENT DE BLOCS DE GELATINE

La gélatine gonfle en présence de Tweens beaucoup moins qu'en immersion dans les solutions de chlorhydrate de procaine. Pour une concentration suffisante, on assiste à une rétraction du bloc de gélatine.

Les quatre autres mouillants favorisent le gonflement de la gélatine, et ceci par ordre d'action décroissante

Ultravon > LrS > Céthexonium > B.D.A.

si nous envisageons les concentrations utilisées lors des essais pharmacodynamiques. La série ci-dessus correspond à celle que nous avons obtenue lors de nos essais pharmacodynamiques sur la cornée du Lapin et le nerf isolé de Grenouille. Par contre, la série obtenue avec l'anesthésie d'infiltration n'est nullement comparable.

Les phénomènes de dialyse et de gonflement nous font comprendre l'effet inhibiteur des Tweens sur l'anesthésie locale; les derniers nous expliquent l'action exercée par les autres mouillants sur les anesthésies de surface et de conduction. En ce qui concerne l'anesthésie d'infiltration, les phénomènes de gonflement expliquent qualitativement les faits observés mais ne nous permettent pas de comprendre pourquoi tel agent est plus actif qu'un autre.

III. - INFLUENCE DES MOUILLANTS SUR LA TENSION SUPERFICIELLE

La tension superficielle des solutions des divers mouillants est toujours très inférieure à celle de l'eau mais à des degrés très divers. L'abaissement de la tension superficielle est d'autant plus marquée que le mouillant s'y trouve à une concentration plus élevée. Il existe de grandes différences dans le comportement des divers mouillants : les uns abaissent de façon très marquée la tension superficielle de solutions dans lesquelles ils se trouvent même à l'état de traces (Céthexonium); d'autres exigent des concentrations plus importantes (Tween 20 et Tween 80), en particulier l'Ultravon qui se singularise par une action très faible.

L'ordre d'activité des différents mouillants vis-à-vis de la tension superficielle est variable selon que l'addition est faite à de l'eau, ou à une solution de chlorhydrate de procaine. D'autre part la concentration de

l'agent joue également un rôle important.

Dans tous les cas l'Ultravon se montre toujours le moins actif et ceci est à rapprocher du fait apparemment paradoxal que ce mouillant qui était un des premiers dans les séries précédentes se montre très peu actif sur l'anesthésie d'infiltration.

EN RÉSUMÉ : L'action des divers types de mouillants non ioniques, anioniques et cationiques sur l'anesthésie locale permet de les diviser en deux classes :

1° Les non ioniques qui inhibent l'anesthésie locale de surface de la cocaïne, d'infiltration de la procaine et qui ont peu d'influence sur l'anesthésie de conduction de cette dernière.

2° Les anioniques et les cationiques qui exaltent les diverses formes d'anesthésie locale étudiées.

Les phénomènes physico-chimiques susceptibles de faire comprendre ces différences, parmi ceux que nous avons examinés, sont les pouvoirs d'imbibition et de tensio-activité. En effet l'influence possible du pH a été exclue du fait que nous avons toujours opéré à pH constant. La rapidité de dialyse à travers une membrane s'est montrée freinée par tous les mouillants et ne peut donc expliquer leur différence d'action. Par contre leur pouvoir d'imbibition sur un substrat inerte comme la gélatine, fait comprendre leur influence sur l'activité anesthésique locale de surface et de conduction, les séries obtenues s'apparentant à celles trouvées par F. HOFMEISTER pour les anions. Si les divers mouillants abaissent tous la tension superficielle, certains d'entre eux, moins tensio-actifs, sont justement ceux qui favorisent le moins cette anesthésie.

Sans prétendre que les phénomènes physico-chimiques envisagés soient les seuls qui puissent intervenir dans le cheminement des substances anesthésiques locales jusqu'aux éléments nerveux, ils nous apportent cependant une fois de plus une explication satisfaisante où nous retrouvons de façon prépondérante l'influence des phénomènes de Gonflement et de Tension superficielle.

OUVRAGES GENERAUX et REVUES SPECIALES
CONCERNANT LA MESURE DU POUVOIR MOUILLANT

--o--

CERBELEAUD (R.)

Précis de Cosmétologie.
Tome IV Paris, Masson Edit.

GUASTALLA (I.P.), GUASTALLA (L.P.) et ROSANO (H.L.)

Mesure du pouvoir mouillant.
Bull. Mens. ITERG - 1952, 6, 60.

LANDOLT (A. von)

Netzmittel Vortrag, gehalten am 29/4/1928 in Zürich bei der
Sektion Schweiz des internationalen Vereins der Chemiker-
Koloristen.

LOLLES (N.J. de)

The displacement pressure method for measuring the affinity
of liquids for solids.
Journ. Phys. & Chim. - 1952, 56, 193.

NEUDERT (W. von)

Versuche über einen Tropfen-Ausbreitungstest zur Charak-
terisierung von Benetzungsercheinungen.
Kolloid Zeitschr. - 1950, 118, 113.

ROSANO (H.L.)

Pouvoir mouillant.
Mém. Services Chim. état - Paris, 1951, 36, 437.

SAXENA (A.P.)

The theory and testing of wettability.
Indian Textile - 1953, 63, 234.

--oOo--

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABELIN (J.)
Ueber die lokalanästhetischen und narkotischen Wirkungen des Phenylethylamines und einiger seiner Derivate.
Biochem. Zeitschr. - 1923, 141, 458.
- 2 - ABILDGAARD (J.) et CHOU (S.A.)
Studier over Injektions medicin; Novocain opløsningers sønderdeling ved sterilisering og ved Opbevaring.
Dansk. Fidskrift for Farmaci - 1931, 2, 129.
- 3 - ABILDGAARD (J.)
Die Zersetzung der Novocainlösungen bei sterilisierung und Lagerung.
Pharm. Act. Helvet. - 1935, 10, 38.
- 4 - ALEXANDER (H.E.) et TRIM (A.R.)
Effect of surface active substances on the penetration of hexyl resorcinol into Ascaris lumbricoides.
Proc. Roy. Soc. London - 1946, 133 B, 220.
- 5 - ANASTASI (G.)
Association de l'hyaluronidase aux anesthésiques pour l'infiltration oculaire.
Sicilia Soc. Palermo - 1950, 3/10, 27.
- 6 - ANTHONY - MONTEBOVI (J.)
A peppermint water concentrate.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1951, 2, 565.
- 7 - ANONYME
Safe period in spinal anesthesia held extended by vitamin B₁ addition to procaine.
Drug Trade News - 1949, 24, 33.
- 8 - ATKINSON (W.S.)
Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophtalmology.
Arch. of Ophtalm. - 1949, 5, 628.
- 9 - AUERBACH (M.E.)
Colorimetric assay of quaternary ammonium salts.
Analyt. Chem. - 1944, 16, 739.
- 10 - BAKER (Z.), HARRISSON (R.W.) & MILLER (B.F.)
Bacterial action of synthetic detergents.
Journ. of exper. Med. - 1941, 74, 611.

11 - BAZZOCHI (G.) & BOCHETTI (G.)

Augmented action of anesthetics by vitamin B₁.
Journ. Intern. Coll. Surgeons - 1948, II, 72.

12 - BELLOWS (J.) & GUTMAN (M.)

Application of wetting agents in ophtalmology.
Arch. of Ophtalm. - 1943, 30, 352.

13 - BENZI (R.)

d'après R. CHARONNAT et P. LECHAT (36).
Bull. Soc. ital. Biol. sper. - 1936, 2, 845.

14 - BERGMANN (F.) & SHIMONI (A.)

Quaternary ammonium salts as inhibitors of acetylcholinesterase.
Biochem. & Biophys. Act. - 1952, 2, 473.

15 - BERTHET (R.)

Agents mouillants et leur application en pharmacie.
Thèse Fac. Sc. Univ. Genève - 1949, n° 1132.

16 - BERTHET (R.)

Les détergents.
Pharm. Act. Helvet. - 1947, 22, 22.

17 - BERTRAND (D.) & POLONOVSKI (J.)

Action d'un savon cationique sur quelques préparations oxydantes.
Bull. Soc. Chim. Biol. - 1949, I, 191.

18 - BESSOT (L.)

Le dosage de la novocaïne par l'acide silicotungstique.
Ann. Pharm. Franç. - 1950, 7-8, 520.

19 - BIDAUX (P.R.)

Toxicité des mouillants.
Thèse Doct. Méd. Paris - 1951.

20 - BOGETTI (M.)

Incidenti e complicazioni gravi nell' anestesia loco regionale.
Giorn. Ital. Anest. e di Analges. - 1936, 14, 362.

21 - BOLLE (A.) & MIRIMANOFF (A.)

Antagonism between non ionic detergents and antiseptics.
Journ. of Pharm. & Pharmacol. - 1950, 2, 685.

22 -

Mouillants non ioniques et antiseptiques; synergie ou antagonisme.
Pharm. Act. Helvet. - 1952, 27, 31.

- 23 - Antagonisme entre mouillants non ioniques et antiseptiques;
essai d'interprétation du phénomène.
Pharm. Act. Helvet. - 1951, 26, 284.
- 24 - Influence des agents tensio-actifs sur les phénomènes d'adsorption.
Pharm. Act. Helvet. - 1953, 28, 66.
- 25 - BRENA (S.) & CATTANEO (A.)
Potentiation of anesthesia : procaine and curare in local infiltration.
Chem. Abstracts - 1953, 22, 12.641.
- 26 - BRINK (F.) & POSTERNACK (J.M.)
Thermodynamic analysis of the relative effectiveness of narcotics.
Journ. cellular comp. Physiol. - 1948, 32, 211.
- 27 - BRINKMANN (R.) & SZENT-GYORGYI (A. Von)
Studien über die physikalischen chemischen grundlagen der vitalen Permeabilität.
Biochem. Zeitschr. - 1923, 139, 261.
- 28 - BROWN (Th. G.) & LUDUENA (F.P.)
Penetrance of local anesthetics.
Anesthesiology - 1953, 14, 555.
- 29 - BRUCE (C.B.) & MITCHELL (L.)
The effects of surface active agents on bacitracin activity in vitro.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1952, 12, 654.
- 30 - BÜLBRING (E.) & WAJDA (J.)
Biological comparison of local anesthetics.
Journ. of Pharmacol. - 1945, 85, 78.
- 31 - BURN (J.H.)
Testing of local anesthetics.
Brit. med. Bull. - 1946, 4, 82.
- 32 - CANNEL (J.S.)
Changes occuring in solutions containing procaine chlorid and dextrose.
Journ. of Pharm. & pharmacol. - 1951, 3, 741.
- 33 - CAPRARO (V.)
Permeation of cells and tissues.
Bull. Soc. ital. sper. - 1952, 28, 542.

34 - CARRAT (P.) et GIRARD (P.)

Les corps tensio-actifs et leurs applications en hygiène.
Ann. Hyg. ind. et soc. - 1949, 6, 239.

35 - CAZAUX (P.), CANNELAS (J.), BAILLENGER (J.) et TROADEC (J.)

Classification polarographique des détergents utilisés en pharmacie.
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux - 1953, 91, 3840.

36 - CHARONNAT (R.) et LECHAT (P.)

Influence de la température ambiante sur l'anesthésie de la cornée du lapin par le chlorhydrate de procaine.
Ann. Pharm. Franç. - 1952, 9-10, 575.

37 - Les variations spontanées de la température du lapin au cours de la journée.
C.R. Soc. Biol. - 1952, 146, 386.

38 - Inhibition de l'anesthésie sur la cornée du lapin de divers anesthésiques locaux par les substances hydroxylées.
Ann. Pharm. Franç. - 1952, 4, 246.

39 - Recherches sur le mécanisme de l'inhibition de l'anesthésie locale. Action de l'urée.
Ann. Pharm. Franç. - 1952, 4, 252.

40 - Sur les modificateurs de l'anesthésie locale.
Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. - Luxembourg, 1953.

41 - Confrontation entre les règles de prévision du pouvoir anesthésique local et les faits, dans un cas simple : la procaine et son amide.
Ann. Pharm. Franç. - 1954, I, 22.

41 bis - CHARONNAT (P.) et LECHAT (P.)

Analyse physico-chimique de l'action des anesthésiques locaux.
Actualités Pharmacologiques. VIème série, p. 71. Masson Edit.

42 - CHERAMY (P.)

Sur un titrage colorimétrique de la novocaïne.
Journ. Pharm. Chim. - 1924, 30, 408.

43 - CHISTONI (A.)

(d'après A. HEFFTER, voir (98)
Boll. Soc. ital. sper. - 1929, 4, 1107.

44 - COCKBAIN (E.G.)

Interfacial activity and composition of bovine serum albumin-

sodium-dodecyl-sulfate complexes.
Trans. Faraday Soc. - 1953, 49, 104.

45 - CORRADO (R.) & RUFFO (B.)

Some non ionic surface active compounds of different hydrophili-
lities.
Ann. Chem. - 1951, 41, 534.

46 - COURVOISIER (S.), FOURNEL (J.), DUCROT (R.), KOLSKY (M.) & KOETSCHÉ (T.)

Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-
(diméthylamino-3'-propyl) 10 phénothiazine.
Arch. intern. Pharmacodyn. Thérap. - 1953, I, 305.

47 - DASTUGUE (G.) et BOULONNAIS (M.)

Sur la toxicité comparée et le mécanisme d'action des agents
tensio-actifs sur les larves de batraciens.
Thérapie - 1953, 4, 621.

48 - Contribution à l'étude de la narcose en présence d'agents
tensio-actifs chez les animaux aquatiques.
Ann. Pharm. Franç. - 1953, 7-8, 497.

49 - DASTUGUE (G.) & MATHON (J.)

La potentialisation par l'aneurine de certains anesthésiques
locaux.
Thérapie - 1950, 5, 23.

50 - DASTUGUE (G.), ROCHE (M.) et MATHON (J.)

La potentialisation par quelques colorants, notamment le bleu
de méthylène, de certains anesthésiques locaux.
Thérapie - 1950, 5, 26.

51 - DEBRAY (C.), MEHAUT (M.) et THUAU (F.)

Etude de quelques agents mouillants, leur utilisation en gastro-
entérologie.
Sem. Hop. Paris - 1952, 10, 371.

52 - DELSNER (W.)

Le dosage colorimétrique du chlorhydrate de procaine et de
l'acide para-amino-benzofique.
Pharmazie - 1952, 7, 133.

53 - DERVICHIAN (D.G.) et LACHAMPT (F.)

Structure et rôle des mouillants.
Bull. Soc. Chim. - 1951, 3-4, 289.

54 - DESBORDES (J.), GUYOTJEANNIN (C.) et FOURNIER (E.)

Coloration sans chauffage des bacilles acido-alcool-résistants

par la méthode de Ziehl en présence des substances tensio-actives
Ann. Pharm. Franç. - 1952, 6, 441.

55 - DESVIGNES (P.)

Biochimie de la cornée.
Sem. Hop. Paris - 1953, 60, 2954.

56 - DOBBS (E.C.) & DEVIER (C.)

1-Arterenol as a vasoconstrictor in local anesthesia.
Journ. Am. Dent. Assoc. - 1950, 40, 433.

57 - DODD (M.C.), HARTMANN (F.W.) & WARD (W.C.)

Surface active agents as ointment bases.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1946, 35, 33.

58 - DUBOS (R.J.) & DAVIS (B.D.)

Factors affecting the growth of tubercle bacilli in liquid media.
Journ. of exper. Med. - 1946, 83, 409.

59 - DUBOS (R.J.), DAVIS (B.D.), MIDDLEBROOK (G.) & PIERCE (C.)

Effect of water-soluble lipides on the growth and biologic properties of tubercle bacilli.
Ann. Rev. Tuberc. - 1946, 54, 204.

60 - DUCLAUX (E.)

Sur la tension superficielle dans la série des alcools et des acides gras.
Ann. Chim. et Phys. - 1878, 13, 76.

61 - DUPERRAY (J.N.)

Determination and separation of sulfonated alkoxyaryls and alkoxy sulfates.
Chem. Abstr. - 1953, 47, 12.126.

62 - DRAIZE (J.H.) & WOODWARD (H.)

Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes.
Journ. of Pharmacol. & exper. Therap. - 1944, 82, 377.

63 - ENGLER (V.) & MIRIMANOFF (A.)

Synergie et antagonisme de l'association antiseptique-mouillant au point de vue fongistatique.
Pharm. Act. Helvet. - 1951, 2, 59.

64 - EKKERT (L.)

Réactions de la novocaïne.
Chim. & Ind. - 1930, 24, 125 et 1929, 22, 320.

- 65 - ERLANDSON (A.L.) & LAWRENCE (C.A.)
Inactivating medium for hexachlorophene types of compounds.
Science - 1953, 118, 3062.
- 66 - FERGUSON (J.)
The use of chemical potentials as indices of toxicity.
Proc. Roy. Soc. London - 1939, 127, 387.
- 67 - FIEYRE (R.)
Contribution à l'étude du passage de solutions anesthésiques locales à travers les membranes inertes.
Thèse Doct. Pharm. Paris - 1940.
- 68 - FISCHER (R.)
Le pH et l'adaptation des bactéries aux désinfectants d'ammonium quaternaire.
Prod. Pharm. - 1954, 5, 289.
- 69 - FOURAUULT (L.)
Contribution à l'étude des modifications du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de procaine sous l'influence de la stérilisation et de la conservation.
Thèse Doct. Pharm. Paris - 1941.
- 70 - FRANCOIS (J.), RABAËY (M.) et VANDERMEERSCHE
L'ultra-structure du stroma cornéen au microscope électronique.
LXème Congrès de la société française d'ophtalmologie. 21-25/VI/1953.
- 71 - FREDERICK (H.T.) & FEINSTEIN (R.R.)
Preparation and maintenance of sterile ophtalmic solutions.
Journ. Am. Med. Assoc. - 1953, 17, 1631.
- 72 - FROMMEL (E.), BECK (J.E.) & VALLETTE (F.)
Pharmacodynamic action of diethylamino-2-6-dimethyl-acetanilide.
Helvet. Physiol. Act. - 1950, 8, I.
- 73 - FÜHNER (H.)
Die narkotische Wirkung des Benzins und seiner Bestandteil.
Biochem. Ztschr. - 1921, 115, 235.
- 74 - GARDNER (J.H.), SEMB (J.) & GRAHAM (H.J.)
Active constituent of local anesthetic solutions.
Proc. Soc. exper. Biol. & Med. - 1934, 31, 1195.
- 75 - GATTEFOSSE (M.) et CUILLERET (P.)
Excipients dermatologiques modernes.
Prod. Pharm. - 1950, 10, 415.

76 - GAUTHIER (M.B.) et MAZEAU (L.)

Quelques aspects de l'analyse des détergents synthétiques.
Ann. Pharm. Franç. - 1951, II, 678.

77 - GELLHORN (E.) et REGNIER (J.)

La perméabilité en physiologie et en pathologie générales.
Masson Edit. Paris - 1936.

78 - GERSHENFELD (L.) et JOHNSON (G.)

Action de certains agents tensio-actifs sur la croissance bactérienne.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 42, 187. (Sc.ed.)

79 - GERSHENFELD (L.) & MILANICK (V.E.)

Bactericidal and bacteriostatic properties of surface tension depressants.
Am. Journ. Pharm. - 1941, 113, I.

80 - GESTEAU (M.P.) et HEUCHEL (J.)

Influence de la concentration d'une solution de savon sur ses propriétés physiques globales.
Ann. Pharm. Franç. - 1953, 7-8, 525.

81 - GIALDI (F.) & NASCIMBENE (A.)

Emulsifier for the cutaneous application of medicinal substances
Farm. Sci. e tec. - 1949, 4, 166 (chem. Abstr. 1949, 6363).

82 - GOETTE (E.K.)

Theoretical considerations of detergency.
Journ. Colloid. Sc. - 1949, 4, 459.

83 - GOODMAN (H.)

dans V. ENGLER. Thèse Fac. Sc. Genève 1950, n° 1149.
The Merck Report - 1949, 58, 26.

84 - GRACE (E.J.) & BRYSON (V.)

Topical use of concentrated penicillin in surface active solution.
Arch. Surg. - 1945, 50, 219.

85 - GRAUBARD (D.J.), ROBERTAZZI (R.W.) & PETERSON (M.C.)

Microdetermination of blood levels of procaine hydrochloride after intravenous injections.
Anesthesiology - 1947, 8, 236.

86 - GREGG (R.M.) & ZOPF (L.C.)

Solubility and bacterial studies of hexachlorophenol.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1951, 40, 390.

87 - GROS (O.)

Ueber Narkotika und Lokalanästhetika.

Arch. fur exptl. Path. u. Pharm. - 1910, 62, 380.
1910, 63, 80.
1912, 66, 126.
1912, 67, 132.

88 - GUASTALLA (J.) & PAPARODITIS (C.)

The surface tension of solutions of cationic surfactants.
C.R. Acad. Sc. - 1953, 237, 977.

89 - GUENIN (J.)

Contribution à l'étude du gonflement des gels en présence de solutions alcaloïdiques.
Thèse Doct. Pharm. Paris - 1939.

90 - GUNSBURG (M.) & ROBSON (J.M.)

Farther investigations on the action of detergents on the eye.
Brit. Journ. of Ophtalm. - 1949, 33, 574.

91 - HAGER (H.)

The determination of the permeability of the blood aqueous barrier and its clinical significance.
Klin. Monatsk Augenheilk - 1952, 120, 510.

92 - HALL (G.C.)

Use of wetting agents in the treatment of respiratory infections of infants.
Am. Journ. of Diseases of children. - 1952, 83, 1.

93 - HAMPIL (B.)

The effect of pure soaps on the bactericidal properties of phenolic germicides.
Journ. Bact. - 1928, 16, 287.

94 - HOPPER (G.G.), HULPIEN (H.R.) & COLE (V.V.)

Some toxicological properties of surface active agents.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1949, 38, 428.

95 - HARNISCH (H.)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Anästhetikum melaesthin.
Deutsche Zahn Zschr. - 1952 (1er août).

96 - HARPER (N.J.)

Les détergents et leurs principales propriétés.
Pharm. Journ. - 1950, 164, 265.

97 - HAZARD (R.)

Une nouvelle épreuve fonctionnelle du foie : l'évaluation de la procaine-estérase sanguine.

Pr. Med. Paris - 1948, 44, 529.

Rev. du Foie - 1945, 6, 347.

98 - HEFFTER (A.)

Handbuch der Experimentellen Pharmakologie.

Erganzungswerk Herausgegeben von W. HEUBNER und J. SCHÜLLER.

Achter Band.

99 - HENDRICKX (H.) & VLEESCHAUWER (A.)

Study of the surface tension of detergents.

Proc. 13th Intern. Dairy Congr.

100 - HERR (F.), NADOR (K.), PATAKY (G.) & BORSI (J.)

Untersuchungen über die lokal anästhetische Wirkung von quaternären ammonium bases.

Arch. fur Exptl. Path. u. Pharm. - 1953, 217, 447.

101 - HIND (H.W.) & SZEKELY (I.J.)

Self sterilising opthalmic solutions.

Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 14, 644.

102 - HINE (C.H.), HAMILTON (H.), ANDERSON (H.), FINLEY (J.) & MOORE (J.)

Studies on the toxicity of 2 alkyl-aryl-sulfonates.

Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 42, 489. (Sc. ed.).

103 - HÖBER (R.)

Beitrage zur physiologischen Chemie der Erregung und der Narkose
Pflüger's Arch. - 1907, 120, 492.

104 - HOFMEISTER (F.)

Zur Lehre von der Wirkung der Salze.

Arch. fur Exptl. Path. u. Pharm. 1891, 28, 210.

105 - HRYNKOWSKY (M.C.)

L'influence du pH sur la vitesse de diffusion de l'ion Cl^- à travers les membranes de collodion.

Bull. Soc. Chim. Biol. - 1933, 15, 1146.

106 - HUIDROBRO (E.) & ASTRIA (P.)

Effect of detergents on various structures with special reference to muscle and ganglions.

Journ. of Pharmacol. & Exptl. Therap. - 1949, 96, 438.

107 - HUDELOT (A.) & MERCIER (J.)

Etude du pH lacrymal en fonction de l'état local et de l'état général.
Sem. Hop. Paris - 1953, 60, 2985.

108 - HUGHES (D.E.)

Effect of surface active agents on bacterial glutamic-decarboxylase and glutaminase.
Biochem. Journ. - 1950, 46, 231.

109 - JACOB (J.S.) & LECANNELIER-RIVAS (S.)

Action inhibitrice du bichlorhydrate d'histamine et de l'acidité vis-à-vis de l'anesthésie cornéenne chez le lapin.
C.R. Soc. Biol. - 1950, 144, 920.

110 - JACOX (R.F.)

Quantitative fractionnement of component proteins of human serum with cationic detergents.
Journ. Clin. Invest. U.S.A. - 1953, 32, 661.

111 - JARROUSSE (R.)

Quelques notions sur les émulsionnants et sur leur emploi en pharmacie.
Journées Pharmaceutiques françaises 1950.
Conférences de la Soc. de Techn. Pharm. - p. 71.

112 - JEN TSI YANG & FOSTER (J.F.)

Determination of critical micelle concentration by equilibrium dialysis.
Journ. Phys. & Chem. - 1953, 57, 628.

113 - JOACHIMOGLU (G.)

Die Wirkung einiger Verwandten des Chloroforms mit besonderer Berücksichtigung.
Biochem. Ztschr. - 1921, 120, 20.

114 - JOWDY (A.W.)

Spans and Tweens in pharmaceutical formulations.
Carolina Journ. Pharm. - 1952, 33, 465.

115 - KAETHER & WIGGER

d'après Instantanés médicaux 1952, 3-4, 1056.
Deutsch. Med. Wschr. - 1er août 1952.

116 - KAMIENSKI (B.)

Dielectric potentials of physiologically active substances.
Nature London - 1934, 134, 776.

117 - KENNETH (G.A.) & PANKHURST

Formation de complexes solubles entre la gélatine et le dodécyl sulfate de sodium.

Bull. Soc. Chim. Biol. - 1949, 3-4, 703.

118 - KEY (J.S.N.) & KEY (S.N.)

Use of hyaluronidase in ophtalmology.

Texas State Journ. of Med. - 1950, 46, 31.

119 - KLOTZ (P.L.)

Les catastrophes de l'anesthésie locale.

Sem. Hop. Paris - 1950, 26, 333.

120 - KNOEVENAGEL (E.)

Ueber die Natur der Quellungsvorgänge.

Koll. Chem. Beitreffe - 1921, 13, 193, 233, 242, 262.

1922, 14, I.

121 - KODICEK (E.)

The effect of unsaturated fatty acids on gram-positive bacteria.

Symposia of Soc. for exptl. Biol. - 1949, 3, 217.

122 - KOPACZEWSKI (W.)

Détergents naturels et de synthèse utilisés en pharmacie.

Paris 1953. Masson Edit.

123 -

La tension superficielle, le gonflement et la narcose.

C.R. Acad. Sc. - 1923, 176, 1577.

124 - KOSTITZIN (V.A.)

Sur le passage du chlorhydrate de novocaïne à travers une membrane inerte.

C.R. Acad. Sc. - 1940, 211, 353.

125 - KRANTZ (J.C.), CARR (J.), BIRD (J.G.) & COOK (S.)

Pharmacodynamic studies of polyoxyalkylènes derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters.

Journ. of Pharm. & exptl. Therap. - 1948, 93, 188.

126 - LAMBIN (S.), BAZIN (S.) & RABY (L.)

Contribution à l'étude de la charge électrique et de la lyophilie des molécules d'anesthésiques locaux.

Ann. Pharm. Franç. - 1949, 6-7, 432.

127 - LARSON (W.P.)

The effect of the surface tension of the culture medium on the growth of bacteria.

Abstracts Bact. - 1921, 5, 2.

128 - LASSALLE (H.)

Sur une méthode d'évaluation de l'excitabilité neuro-musculaire.
Discussion théorique.
C.R. Soc. Biol. - 1928, 98, 273.

129 - LAWRENCE (C.A.), KWARTLER (C.E.), WILSON (U.L.) & KIVELA (E.W.)

Formicidal action of some benzyl quaternary ammonium compounds
having substituents in the aromatic nucleus.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - (Sc. ed.) 1947, 36, 353.

130 - LEGER (L.) et LANDE (M.)

La vitamine B₁ dans les anesthésies locale et rachidienne.
Pr. Med. Paris - 1949, I, 12.

131 - LIPSCHITZ (W.) & WEINGARTEN (R.)

(d'après A. HEFFTER (98))
Arch. fur exptl. Path. u. Pharm. - 1938, I, 137.

132 - LOOMEIJER (F.J.)

Colorimetric determination of anionic detergents.
Anal. Chem. Act. - 1954, 10, 147.

133 - LOPEZ-LOMBA (J.)

Thèse Doct. Med. Paris - 1922.

134 - MACALLISTER (V.) & LISK (R.)

Dosage colorimétrique du stéarate de polyoxyéthylène.
Analyt. Chem. - 1951, 23, 609.

135 - MACHEBOEUF (M.)

Considérations sur la perméabilité cellulaire.
C.R. Soc. Biol. - 1948, 142, 61.

136 - MAC-INTYRE (A.R.) & SIEVERS (R.F.)

The toxicity and anesthetic potency of some alkoxybenzoates and
related compounds.
Journ. of Pharmacol. - 1937, 61, 107.

137 - MEYER (F.O.W.)

Préparation d'huiles sulfonées; leurs usages et leur détermina-
tion dans les préparations pharmaceutiques, cosmétiques et
similaires.
Allgem. Gel. u. Fett. Ztg. - 1940, 37, 165.

138 - MEYER (K.H.) & HEMMI (H.)

Beitrag zur Theorie der Narkose.
Biochem. Ztschr. - 1935, 277, 39.

139 - MEYERS (D.B.), NADKARNI (M.V.) & ZOPF (L.C.)

The absorption and penetration of therapeutic agents from a carbowax vehicle.

Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1949, 38, 231.

140 - MICHAELIS (L.)

Die Permeabilität von Membranen.

Naturwiss - 1926, 14, 33.

141 - MIRIMANOFF (A.)

Influence des substances tensio-actives sur la cellule végétale.

Bull. Fed. Int. Pharm. - 1949, 3

142 - MIRIMANOFF (A.) et BOUCHARDY (M.)

La valeur d'une pommade antiseptique peut-elle être modifiée par l'incorporation d'une substance tensio-active à l'excipient?

Pharm. Act. Helvet. - 1951, 26, 69.

143 - MIRIMANOFF (A.) et DUCOMMUN (F.)

De l'influence des excipients sur le pouvoir antiseptique de quelques pommades.

Pharm. Act. Helvet. - 1951, 26, 287.

144 - NOMMSEN (H.)

Versuche über den Einfluss der Wasserstoffioninkonzentration auf die Dialysegeschwindigkeit.

Ztschr. Physik. Chim. - 1925, 118, 347.

145 - MONTGOMERY (R.) & WIGGINS (L.F.)

Anhydrides of polyhydric alcs. 1-4-3-6 dianhydro-mannitol and 1-4-3-6 dianhydro-sorbitol from sucrose.

Journ. Chem. Soc. - 1946, 190.

146 - MOUKHTAR (A.)

De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensitives cutanées.

C.R. Soc. Biol. - 1909, 66, 187.

147 - NASEEM (A.A.) & RIEGELMAN (S.)

Release of antibacterian agents from solutions of surface active agents.

Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 5, 267.

148 - NETHOL (V.)

Los agentes activos superficiales. Agentes hipotensivos.

Revista Farmaceutica Buenos Aires, 1952, 94, 60.

149 - NORDQVIST (P.)

The effect of Tween 20 on nerve block caused by procaine.
Act. Soc. Med. Upsal. - 1953, 59, 52.

150 - NUNIVO (R. de)

Action of pyridoxine on anesthetics for local and spinal use.
Act. Vitaminol. - 1952, 6, 63.
Act. Vitaminol. - 1949, 3, 202.

151 - ORDAL (E.) & DEROMEDI (F.)

Action of wetting agents on microorganisms; synergetic effect of synthetic wetting agents on the germicidal action of halogenated phenols.
Journ. Bact. - 1943, 45, 293.

152 - OSTWALD (W.)

Manipulations de chimie colloïdale.
Traduction par E. VELLINGER - Paris (Gauthier-Villars éd.)

153 - PETHICA (B.A.) & SCHUMANN (J.H.)

The physical chemistry of haemolysis by surface active agents.
Biochem. Journ. - 1953, 53, 177.

154 - PETROFF (S.A.) & SCHAIN (P.)

Synergetic effect of wetting agents on antiseptics.
Quart. Bull. Sea. View. Hosp. - 1940, 5, 483.

155 - POLLET (L.), GAULTIER (M.) et FOURNIER (E.)

Note sur la tolérance de l'organisme humain vis-à-vis d'une catégorie de corps mouillants (les Tweens) utilisés par voie intra-veineuse dans le traitement de la tuberculose.
Pr. Med. Paris - 1951, 19, 377.
Arch. Mal. prof. 1951 n° 2 (Instantanés médicaux 1951, 18, 496).

156 - POLLOCK (M.R.)

The effects of long-chain fatty acids on the growth of haemophilus pertussis and other organisms.
Symposia of Soc. exp. Biol. 1949, 3, 193.

157 - PULEWKA (P.) & BERKAW (D.)

Influence de la température ambiante sur la résorption de quelques anesthésiques locaux par la souris.
Arch. fur Exptl. Path. u. Pharm. - 1952, 216, 168.

158 - QUEVAUVILLER (A.)

Anesthésiques locaux et excitabilité du nerf isolé.
Anesth. et Analg. - 1951, 8, 587.

159 - QUEVAUVILLER (A.)

Sur quelques propriétés pharmacodynamiques et physicochimiques des sels de quinine.
Thèse Doct. Sc. - 1953.

160 - QUEVAUVILLER (A.) et GARGET (S.)

Les phénomènes d'imbibition et de tensio-activité peuvent-ils expliquer les différences des pouvoirs spasmolytiques et anesthésiques locaux de la papavérine et de ses dérivés ?
Anesth. et Analg. - 1950, 7, 404.

161 - QUEVAUVILLER (A.) et PANOUSE-PERRIN (J.)

L'aneurine augmente l'activité anesthésique locale de la procaine sur la cornée du lapin.
Anesth. et Analg. - 1950, 7.

162 - Exaltation du pouvoir anesthésique local de la procaine par l'essence de Niaouli purifiée.
Anesth. et Analg. - 1952, 9, 1.

163 - QUEVAUVILLER (A.) et SEGALEN (F.)

Technique de mesure des variations de l'excitabilité du nerf moteur sous l'influence des anesthésiques locaux.
Thérapie - 1952, 7, 44.

164 - RASMUSSEN (M.S.)

Détermination colorimétrique des composés à ammonium quaternaire par formation de sels complexes avec le bleu de bromo-thymol.
Ann. Pharm. Franç. - 1954, 4, 321.

165 - RAVASSE (J.)

Une réaction différentielle de la novocaïne, de la butelline et de l'acide para-amino-benzoïque.
Ann. Pharm. Franç. - 1944, 2, 172. 1945, 3-4, 135.

166 - REGNIER (J.)

Mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée par les anesthésiques locaux.
C.R. Acad. Sc. - 1923, 177, 558.
Bull. Soc. Pharm. - 1923, 30, 580.

167 - Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux.
Thèse Doct. Méd. Paris - 1929.

168 - Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : l'anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne.
Thèse Doct. Sc. Nat. - Paris, 1925.

169 - REGNIER (J.), BAZIN (S.) et PELLETIER (J.)

Action de différents sels de procaine sur des sols colloïdaux de mastic et d'alumine.

C.R. Soc. Biol. - 1942, 136, 467.

170 - REGNIER (J.) et DAVID (R.)

De la tension superficielle de divers sels de para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol en solutions aqueuses.

C.R. Soc. Biol. - 1938, 127, 1223.

171 - REGNIER (J.), DELANGE (R.) et DAVID (R.)

De l'influence de l'acide combiné à la base sur le pouvoir anesthésique de différents sels de para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol.

C.R. Acad. Sc. - 1936, 202, 591.

172 - REGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.)

Etude quantitative de l'action des anesthésiques locaux sur le nerf isolé par la mesure de la chronaxie et par celle de l'expression énergétique de l'excitabilité de la résistance électrique du nerf produites sous l'influence des substances étudiées.

Journ. Physiol. & Pathol. gen. - 1938, 36, 629 et 1021.

173 - REGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.) et FIEYRE (A.)

Influence de l'acide combiné à la base de la novocaïne sur le passage à travers une membrane de cellophane.

Bull. Sc. Pharmacol. - 1940, 48, 69.

C.R. Soc. Biol. - 1939, 132, 402.

174 -

Influence de la constitution chimique des bases anesthésiques locales sur leur passage à travers une membrane de cellophane.

Bull. Sc. Pharmacol. - 1940, 47, 72.

C.R. Soc. Biol. - 1939, 132, 457.

175 -

Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

Bull. Sc. Pharmacol. - 1940, 47, 15, 20 et 69.

176 -

Passage à travers une membrane inerte (cellophane) de sels de procaine. Influence de l'addition de ClNa, de la variation du pH, de celle de la température et de celle de l'épaisseur de la membrane sur le passage du chlorhydrate.

C.R. Soc. Biol. - 1939, 132, 399.

177 -

Anesthésie locale et propriétés physico-chimiques.

Modifications de passage de la novocaïne à travers une membrane de cellophane sous l'influence de l'addition de ClNa, ClH, NaOH, de la variation de la température et de celle de l'épaisseur de la membrane.

Bull. Sc. Pharmacol. - 1940, 47, 20.

178 - REGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.) et FIEYRE (A.)

Dialyse du chlorhydrate de procaine à travers la cellophane.
Influence de la concentration de la solution et de la durée de l'expérience.

Bull. Sc. Pharmacol. - 1940, 47, 20.

C.R. Soc. Biol. - 1939, 132, 252.

179 - RENAULT (H.)

Sur les méthodes colorimétriques utilisables en biologie.

Doc. Biol. Prat. - 1947, 3, I.

180 - Etude critique de quelques méthodes néphélométriques et colorimétriques appliquées à la micro-analyse biologique.

Thèse Doct. Pharm. Paris. - 1948.

181 - RENAULT (H.) et LAGAILLARDE (J.)

Techniques photométriques appliquées à l'analyse médicale.
Paris. Constans Edit.

182 - RIEGEL (E.R.) & WILLIAMS (J.F.)

A new color reaction for procain and some other local anesthetics and its application to the determination of procaine.

Journ. Am. Chem. Soc. - 1926, 48, 2871.

183 - RISSE (O.)

Ueber die Durchlässigkeit von Kollodium und Eiweissmembranen für einige Ampholyte Quellungseinflüsse.

Pflüger's Arch. - 1926, 213, 685.

184 - REY (G.)

Contribution à l'étude de la laine.

Thèse Doct. Sc. Lyon, 1927.

185 - ROMAIN (P.) et MARZAT (J.)

Mélanges anesthésiques du type "Bonain". Etude de différentes formules à base d'anesthésiques locaux.

Prod. Pharm. - 1953, 2, 492.

186 - ROSE (F.)

cité par A. MAC-INTYRE et R. SIEVERS (136).

Anesth. & Analg. - 1935, 14, 20.

187 - SALIS (A.)

Factors modifying the activity of certain local anesthetics.

Arch. int. Pharm. & Pharmacol. - 1939, 61, 271.

188 - SANNIE (C.) et VINCENT (M.)

Influence du glucose sur l'action physiologique de la novocaïne.

C.R. Soc. Biol. - 1948, 142, 493.

189 - SHAW (W.H.C.)

Méthode titrimétrique pour le dosage de la procaine dans le mélange pénicilline-procaine et ses suspensions huileuses
Journ. of Pharm. & Pharmacol. - 1949, I, 514.
Prod. Pharm. - 1950, 2, 25.

190 - SCHOOG (M.)

Tween 80 in the serum lability reaction and in bacterial desinfection.
Die Medizinische - 1953, 8, 1557.

191 - SCHUSTER (M.G.)

Les excipients pour pommades, facteurs d'absorption des médicaments.
Journées Pharmaceutiques - 1950.
Conférences de la Soc. de Techn. Pharm. - 1950, page 25.

192 - SEVAG (M.G.) & ROSSE (O.A.)

Studies on the mechanism of the inhibitory action of Zephiran on yeast cells.
Journ. Bact. - 1944, 48, 677.

193 - SEZARY (A.)

Les acides mouillants en thérapeutique dermatologique.
Sem. Med. Paris - 1952, sept., 551.

194 - SOLLMANN (T.)

Comparative efficiency of local anesthetics.
Journ. of Pharmacol. & Exptl. Therap. - 1918, II, 69.

195 - SPEEL (H.C.)

Surface active agents chemical types and applications.
Journ. Invest. Dermat. - 1945, 6, 293.

196 - STENDER (O.)

Vertiefung und verlaengerung oertlicher anästhesie durch schlafmittel.
Arch. int. Pharm. - 1930, 38, 334.

197 -

Verstärkung der lokalanästhesierenden Wirkung des Kokains und einiger seiner Ersatzmittel durch Paarung mit antipyretischen Stoffen.
Arch. fur Exptl. Path.u. Pharm. - 1929, 141, 373.

198 - STENDER (O.) & AMSLER (C.)

Verstärkung und Verlängerung lokalanästhesierender Wirkungen durch Hühnereiweiss in Versuchen an der Hornhaut des Auges.
Arch. fur Exptl. Path./u. Pharm. - 1929, 144, 190.

- 199 - SWEENEY (K.M.) & OSTER (K.A.)
Toxicity studies of a non ionic detergent.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 42, 556.
- 200 - TAINTER (M.L.)
The choice of a vaso-constrictor in local anesthetic solutions.
Journ. Southern California State Dentol Assoc. - 1940, p. 77.
- 201 - TANZ (B.), JAWORSKI (A.A.) & ELKINS (L.J.)
(cité par P. NORDQVIST (149)
Journ. Am. Dent. Assoc. - 1951, 43, 535.
- 202 - TILLEY (F.W.) & SCHAEFFER (J.M.)
(d'après A. NASEEM (147)
Journ. inf. Dis. - 1925, 37, 359.
- 203 - TREVAN (J.W.) & BOOCK (E.)
The relation of hydrogen ion concentration to the action of
local anesthetics.
Brit. Journ. of exptl. Path. - 1927, 8, 307.
- 204 - TRAUBE (J.)
Theorie der Narkose.
Pflüger's Arch. - 1915, 160, 501.
- 205 -
Der Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus.
Pflüger's Arch. - 1904, 105, 559.
- 206 - TRAUBE (J.) & DANNENBERG (F.)
Ueber das Permeabilitätsproblem.
Biochem. Zeitschr. - 1928, 198, 209.
- 207 - TRAUBE (J.) & SIAR-HONG WHANG
Beitrag zum Permeabilitätsproblem.
Biochem. Zeitschr. - 1928, 203, 363.
- 208 - TRIM (A.R.) & ALEXANDER (A.E.)
Surface activity and permeability as factors in drug action.
Symposia of Soc. for exp. Biol. - 1949, 3, 141.
- 209 - TRINKER (F.)
The microscopic structure of semi-permeable membranes and the
part played by surface forces in osmosis.
Proc. Roy. Soc. London - 1916, 92, 357.
- 210 - USSING (H.H.)
Transport through biological membranes.
Ann. Rev. Physiol. - 1953, 15, 1.

211 - VALERIO (M.)

Le sostanze idrofile in oftalmologica con particolare riguardo alle loro applicazione sulla sulfamidoterapia oculare.
Ann. di Ott. e Ocul. - 1946, 7, 428.

212 - VALETTE (G.)

Toxicité des savons chez l'épinoche et leur action favorisante sur la pénétration de la strychnine.
C.R. Soc. Biol. - 1941, 135, 735 et 1540.
1943, 137, 114.

213 -

Sur quelques benzydrylamines et phényl-benzyl-méthyl-amines alcoylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique.
Thèse Doct. Univ. Pharm. Paris - 1926.

214 -

Dosage de la novocaïne à l'état de silico-tungstate.
Bull. Sc. Pharmacol. - 1933, 40, 28.

215 - VALETTE (G.) et SPIRIG (H.)

La pénétration cutanée de l'insuline.
Ann. Pharm. Franç. - 1949, 7, 157.

216 - VARSHNEY (I.P.) & FAROOQ (M.O.)

Etude de l'influence d'une nouvelle saponine d'Albizza libbek sur la germination et la croissance de graines de pois chiche et d'orge.
Bull. Soc. Chim. Biol. - 1953, 8, 827.

217 - VENCO (L.)

La jaluronidasi nella anestesia oculare.
Rassegn. Ital. Ottalm. - 1950, 10, 317.

218 - VERTADIER (P.)

Contribution à l'étude des activités de surface des solutions aqueuses de certains sels de procaine.
Thèse Doct. Pharm. Paris - 1943.

219 - VLEESCHAUWER (A. de), WALLEZ (E.), HENDRICKX (H.) & NAUDTS (M.)

Some properties of detergents.
Medelel. Landbouwhogeschool en Opzoekingsstas.
Staat Gent - 1952, 17, 566.

220 - VLES (F.)

L'osmose et les propriétés liées à la concentration moléculaire des solutions.
Cours de Physique biologique. Vigot Ed. Paris - 1927.

221 - VOETS (J.P.)

Action bactéricide in vitro de quelques détergents sur les microbes phytopathogéniques.
VIIIème Congrès int. Ind. Agr. Brussels - 1950, 4, 188.

222 - WANDA (J.), BUTLER & WIESE (G.A.)

The effect of certain non-ionic wetting agents in extraction of alkaloidal drugs.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1953, 6, 382.

223 - WARD (M.K.)

Effect of Tween 80 on certain strains of Corynebacterium diphtheriae.
Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. - 1948, 67, 527.

224 - WARD (W.C.)

citée par Ch. DEBRAY et coll. (51).
Journ. Am. Med. Assoc. - 1950, 39, 263.

225 - WIGGINS (L.F.)

The anhydrides of polyhydric alcohols.
Journ. Chem. Soc. - 1946, 389.

226 - WHITEHILL (A.R.)

Evaluation of some liquid antiseptics.
Journ. Am. Pharm. Assoc. - 1945, 34, 219.

227 - WILLS (E.D.)

Effect of anionic detergents and some related compounds on enzyme.
Biochem. Journ. - 1954, 57, 109.

228 -

The inhibitive effect of anionic detergents and related compounds on some enzymes.
Biochem. Journ. - 1953, 53, 3.

229 - WINTERSTEIN (H.)

Die Narkose - 2e édition - Springer Edit. Berlin - 1926.

230 - X.

Empoisonnement par un détergent cationique ammonium quaternaire (Hyamine).
Am. Journ. Clin. Path. - 1952, 7, 657.

231 - YAMANE (J.), MINAMI (K.) & YASUI (T.)

Un milieu simple pour la culture rapide et homogène du bacille tuberculeux renfermant le Tween 80 comme seule source de carbone.
C.R. Soc. Biol. - 1954, 7-8, 769.

232 - YOHACHIRO (N.)

Effect of some surface active agents upon the absorption of digitalis preparations administered per stomach.
Folia Pharmacol. Japon - 1953, 49, 10.

233 -

The signifiante of surface activity upon the absorption of digitalis preparations administered per stomach.
Folia Pharmacol. Japon - 1953, 49, 31.

234 - YOUmans (A.S.) & YOUmans (G.P.W.)

Effect of Tween 80 on the bacteriostatic activity of 20 compounds for Mycobacterium tuberculosis.
Journ. Bact. - 1948, 56, 265.

-----oOo-----

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : LES MOUILLANTS	10
Définition	10
Différents mouillants	11
Propriétés générales	14
Emplois	17
Toxicité	22
Justification des mouillants utilisés...	23
DEUXIEME PARTIE : CHAPITRE PREMIER	
Influence des mouillants sur l'anesthésie de surface	32
CHAPITRE II	
Influence des mouillants sur l'anesthésie d'infiltration	46
CHAPITRE III	
Influence des mouillants sur la diminution d'excitabilité des troncs nerveux sous à l'action d'un anesthésique local: le chlo- rhydrate de procaine	57
TROISIEME PARTIE : Propriétés physico-chimiques susceptibles d'expliquer les phénomènes observés.....	72
CHAPITRE PREMIER	
Influence des mouillants sur le passage du chlorhydrate de procaine au travers d'une membrane de cellophane	74
Appareillage	75
Dosage du chlorhydrate de procaine...	75
Influence des mouillants	80
CHAPITRE II	
Influence des mouillants sur le gonflement de la gélatine	92
CHAPITRE III	
Tension superficielle des diverses solu- -tions de mouillants	99
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	109

ERRATUMS

Page 24 - Lire



au lieu de



Page 25 - La ligne de séparation entre les 2 phases est située au niveau du 2ème carbone en bout de chaîne et non au niveau du COO

Page 26 - Le noyau du Cethexonium n'est pas aromatique

Page 67 - 6ème ligne : au lieu de (cornée du lapin)
lire (Lr S et Ultravon) et au lieu de (dos du cobaye) lire (Lr S)

Page 78 - En abscisses lire CCl_3COOH au lieu de Cl_3COOH

Page 98 - Lire

Ultravon > Lr S > Cethexonium > B.D.A.

au lieu de

Ultravon < Lr S < Cethexonium < B.D.A.

Page 101- Dans le compartiment Cethexonium supprimer le 2ème 0,02.
